

**Facultad de Medicina de la Universidad de  
Valladolid**

**Trabajo de fin de grado en medicina**

**Curso Académico 2023/2024**



***Fiebre mediterránea familiar:***

***Biología, clínica, tratamiento y correlaciones con la  
infección por coronavirus***

Alumno: Andriey Seoane Samorquin

Tutor: Clara Meana González

Departamento: Bioquímica y Biología molecular y Fisiología / Inmunidad Innata e Inflamación

# Índice

<b>Abreviaturas</b> .....	3
<b>Resumen</b> .....	4
<b>1. Introducción</b> .....	4
1.1 Epidemiología .....	4
1.2 Etiología y genética .....	4
1.3 Patogenia .....	5
1.4 Clínica y diagnóstico .....	5
1.5 Tratamiento .....	5
1.6 Relación entre FMF y COVID .....	6
<b>2. Justificación</b> .....	6
<b>3. Objetivos</b> .....	7
<b>4. Materiales y métodos</b> .....	7
<b>5. Resultados</b> .....	8
5.1. Aspectos moleculares del inflamasoma de pirina .....	8
5.1.1 Mecanismo de acción de la pirina: patogenia de la FMF .....	8
5.1.2 Mecanismo de acción de la colchicina sobre la pirina .....	9
5.1.3 Impacto evolutivo de las infecciones sobre el inflamasoma de pirina .....	10
5.2. Aspectos clínicos de la FMF .....	11
5.3. Tratamiento de la FMF .....	12
5.3.1 Tratamiento de primera línea: colchicina .....	12
5.3.2 Alternativas terapéuticas a la colchicina: inhibidores de IL-1 .....	13
5.4. Similitudes entre FMF y COVID .....	14
5.4.1 Aspectos moleculares comunes entre FMF, colchicina y COVID .....	14
5.4.2 Valor terapéutico de la colchicina en la infección por COVID .....	16
<b>6. Discusión y conclusiones</b> .....	18
6.1. Aspectos moleculares del inflamasoma de pirina .....	18
6.2. Aspectos clínicos de la FMF .....	19
6.3. Tratamiento de la FMF .....	19
6.4 Valor terapéutico de la colchicina en la infección por COVID .....	19
<b>7. Bibliografía</b> .....	21

## Abreviaturas

**AINE** - Antiinflamatorio no esteroideo  
(pág.5,14)

**ASC** - proteína relacionada con la apoptosis que contiene dominios reclutadores de caspasas (*del inglés "apoptosis-associated speck-like protein with a caspase recruitment domain"*)  
(pág.10)

**DAMP** - patrones moleculares asociados a peligro (*del inglés "Danger Associated Molecular Pattern"*) (pág.9)

**FMF** - Fiebre mediterránea familiar

**GEF-H1** - factor intercambiador de nucleótidos de guanina (*del inglés "guanine nucleotide exchange factor"*) (pág.10)

**Gen MEFV** - *del inglés "Mediterranean fever"* (pág. 4,5,8,11,12,19)

**GTPasa RhoA** - guanosina trifosfatasa Rho-A (pág.9,10,11,18)

**HAMP** - procesos moleculares que alteran la homeostasis (*del inglés "homeostasis-altering molecular processes"*) (pág.9)

**IL** - Interleucina

**LDH** - Lactato deshidrogenasa (pág.15)

**MERS** – Síndrome respiratorio de Oriente Medio (*del inglés "Middle East respiratory syndrome"*) (pág.10)

**NET** - trampas extracelulares de neutrófilos (*del inglés "neutrophil extracellular traps"*)  
(pág.9,15,18)

**NF- $\kappa$ B** - factor nuclear potenciador de cadenas ligeras kappa de células B (*del inglés "nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells"*) (pág.8)

**NLRP3** - Proteína-3 que contiene dominios NOD y LRR (*del inglés "NOD, LRR and pyrin domain containing protein-3"*)  
(pág.4,10,11,15,18)

**OR** - razón de ventajas (*del inglés "odds ratio"*) (pág.16,17,18)

**PAMP** - patrones moleculares asociados a patógenos (*del inglés "pathogen-associated molecular pattern molecules"*) (pág.9)

**PKN** - proteína quinasa N (*del inglés "protein kinase N"*) (pág.9,11)

**RR** - riesgo relativo (*del inglés "relative risk"*) (pág.16,18)

**SAA** - amiloide sérico A (*del inglés "Serum amyloid A"*) (pág.12)

**TNF $\alpha$**  - Factor de necrosis tumoral alfa (*del inglés "tumor necrosis factor"*) (pág.9,10,15)

**YopM** - proteína externa de *Yersinia* (*del inglés "Yersinia outer protein M"*) (pág.11)

## **Resumen**

La FMF es la enfermedad autoinflamatoria más frecuente. Las enfermedades autoinflamatorias son entidades de origen genético que se caracterizan por una actividad excesiva del sistema inmunitario innato, en el caso de la FMF hay mutaciones que favorecen la activación espontánea del inflamasoma de pirina<sup>1</sup>. Se ha sugerido que las mutaciones de FMF confieren cierta resistencia frente a la infección por *Y.Pestis*, lo cual influiría en la prevalencia de portadores en diferentes áreas del mundo<sup>4,32</sup>. La FMF se manifiesta clínicamente con brotes inflamatorios sistémicos y autolimitados; sus principales secuelas son la amiloidosis secundaria y la insuficiencia renal. La colchicina es el fármaco de primera elección en la FMF, mientras que los inhibidores de IL-1 se han incorporado recientemente como opción alternativa.<sup>1</sup>

Encontramos ciertas similitudes entre la fisiopatología de la FMF y la fase inflamatoria del COVID, puesto que en ambas entidades encontramos una exacerbación de la actividad de los inflamasomas. En concreto, en el COVID, el inflamasoma NLRP3 parece que juega un papel más importante que la pirina<sup>11,15</sup>. Tomando a la FMF como modelo de desregulación inflamatoria, hay motivos para investigar la eficacia de la colchicina en el tratamiento o prevención del síndrome de liberación de citocinas de la infección por coronavirus. A este respecto, se revisaron algunos metaanálisis basados en ensayos clínicos aleatorizados y, aunque en algunos de ellos sí se encontraron beneficios significativos, en la mayor parte los resultados fueron no concluyentes.

## **1) Introducción**

**1.1 Epidemiología:** La FMF es una enfermedad infrecuente a nivel global, aunque se han descrito casos por todo el mundo. Existen zonas donde la FMF es endémica, principalmente en el área de la cuenca Mediterránea. Los países con mayor prevalencia son Turquía, Armenia e Israel. En estas regiones se estiman prevalencias entre 1/500 y 1/1000<sup>1</sup>. Los movimientos migratorios de estos grupos étnicos a lo largo de la historia determinan la prevalencia de la enfermedad, afectando a países como Grecia, Italia, España o Japón, entre otros. Por ejemplo, en Palma de Mallorca existe una comunidad que descende de judíos conversos, “los Chuetas” entre los que hay una alta prevalencia de FMF, con más de 60 casos diagnosticados. Esto se debe probablemente a un efecto fundador, ya que durante el siglo XI se produjeron expulsiones de judíos a la isla.<sup>3,5</sup>

**1.2 Etiología y genética:** La FMF es una enfermedad sistémica de origen genético, producida por una ganancia de función del gen MEFV, del cromosoma 16. Este gen codifica una proteína llamada pirina, llamada así por su implicación en la producción de la

fiebre (del griego *pyros* “fuego”). El patrón de herencia es autosómico recesivo en la mayoría de casos, lo cual es llamativo tratándose de mutaciones por ganancia de función.<sup>1</sup>

Existe una correlación entre el tipo de mutación y la severidad de la enfermedad. De esta manera, diferentes variantes genéticas se asocian a una producción distinta de IL-1 $\beta$  durante los brotes de FMF<sup>7</sup>. Así, un paciente heterocigoto, portador de variantes de baja patogenicidad, clínicamente asintomático, puede manifestar elevaciones de reactantes de fase aguda en la analítica. Asimismo, se han descrito mutaciones severas del gen MEFV, capaces de producir la enfermedad en heterocigosis, heredándose con un patrón autosómico dominante en este caso.<sup>1,5</sup>

**1.3 Patogenia:** Las enfermedades inmunomediadas constituyen un espectro, en un extremo encontraríamos las autoinflamatorias (causadas por el sistema inmune innato) y en otro extremo las autoinmunes (causadas por el sistema inmune adaptativo). Las enfermedades inmunomediadas más frecuentes, por ejemplo, la artritis reumatoide, tendrían una patogenia mixta y poligénica. En los extremos de este espectro encontramos enfermedades monogénicas poco frecuentes, siendo la FMF una enfermedad autoinflamatoria “pura”.<sup>2</sup>

En concreto, la patogenia de la FMF se basa en una actividad excesiva del inflammasoma de pirina, que produce brotes de inflamación sistémica, mediados principalmente por IL-1 $\beta$ .<sup>1,4</sup>

**1.4 Clínica y diagnóstico:** El diagnóstico de FMF es fundamentalmente clínico: evolución de la enfermedad en brotes autolimitados; signos clásicos durante los episodios (Dolor abdominal/ torácico, fiebre, artritis, eritema cutáneo); antecedentes familiares; y respuesta clínica a la colchicina. Analíticamente, durante los brotes se puede objetivar la elevación de reactantes de fase aguda.<sup>1</sup>

El diagnóstico se fundamenta en criterios clínicos, pudiendo apoyarse en pruebas genéticas (secuenciación del gen MEFV). En general, las pruebas moleculares no deben sustituir a la clínica, ya que hay pacientes sin variantes claramente patogénicas, que en caso de cumplir con los criterios clínicos quedan diagnosticados de FMF<sup>17</sup>. Sin embargo, se ha planteado como excepción el caso de la variante M694V en homocigosis, (muy prevalente en países endémicos), que implicaría la necesidad de diagnosticar y tratar al paciente, aun siendo todavía asintomático, debido a la alta patogenicidad de esta variante.<sup>5</sup> Por tanto, las pruebas genéticas son especialmente útiles en: casos dudosos o atípicos; países no endémicos de FMF o a la hora de valorar la patogenicidad de la mutación<sup>1</sup>.

**1.5 Tratamiento:** La colchicina es el fármaco antiinflamatorio de primera elección en el tratamiento de la FMF. El tratamiento de soporte incluye sueroterapia, AINEs o

corticoides. Como segunda línea, se puede plantear el uso de inhibidores de IL-1, una citocina clave en la FMF.<sup>1,6</sup>

**1.6 Relación entre FMF y COVID:** La FMF comparte algunas características con la infección por coronavirus. Se ha propuesto que los brotes de FMF son un modelo leve y autolimitado del síndrome de liberación de citocinas del COVID, puesto que en la base de ambas patologías encontramos una exacerbación de la actividad de los inflammasomas. A nivel clínico y analítico en ambas encontramos: fiebre, dolor torácico, elevación de reactantes de fase aguda, leucocitosis o trombosis. Curiosamente, también se ha descrito la ageusia como uno de los síntomas prodrómicos en la FMF.<sup>11,15,21</sup>

En el COVID existe una primera fase asintomática, donde el sistema inmunitario innato detecta patrones de ADN viral, activando la producción de citocinas proinflamatorias e interferones tipo I. En la segunda fase, se desarrolla la propagación del virus a nivel pulmonar, con neumonía e insuficiencia respiratoria. En la tercera fase, ocurre una respuesta hiperinflamatoria, conocida como síndrome de liberación de citocinas, que produce manifestaciones sistémicas y en último término acaba en un fallo multiorgánico<sup>11,15,21</sup>. La inflamación y la trombosis juegan un papel importante en las formas graves de esta infección y la colchicina ejerce diversas acciones que pueden justificar su potencial utilidad en el síndrome de liberación de citocinas del COVID: se ha demostrado capaz de inhibir a los inflammasomas, con la consiguiente disminución de la síntesis de IL-1 $\beta$  y otras citocinas; reduce la activación y la interacción de las células de la inmunidad innata y del endotelio vascular; se ha sugerido que puede disminuir los fenómenos de trombosis asociados a la inflamación.<sup>11,26</sup>

## **2) Justificación**

La FMF es la enfermedad autoinflamatoria más frecuente. Aun tratándose de una enfermedad genética, la FMF alcanza prevalencias relativamente altas en ciertas regiones del mundo. Por otro lado, al ser una enfermedad monogénica, puede constituir un modelo interesante para estudiar las consecuencias de la desregulación de un componente concreto de la inmunidad innata, en este caso el inflammasoma de pirina. Por tanto, la FMF y los fármacos utilizados en su tratamiento pueden aportar información valiosa para otras enfermedades caracterizadas por un funcionamiento patológico de la inflamación. En el contexto actual, es interesante investigar la eficacia de la colchicina (indicada habitualmente en la FMF) si se aplicara al tratamiento o prevención del síndrome de liberación de citocinas del COVID.

### **3) Objetivos**

El objetivo de este trabajo es revisar los aspectos moleculares, clínicos y terapéuticos más recientes de la FMF. De forma secundaria, se pretende investigar el papel del principal fármaco utilizado en la FMF, la colchicina, en la infección por COVID, en términos de morbimortalidad.

### **4) Materiales y métodos**

Para hacer una revisión de los aspectos moleculares y terapéuticos más recientes sobre la FMF, se consulta en Pubmed los siguientes términos:

*(familial mediterranean fever) AND (pathogenesis) AND (treatment) AND ((y\_5[Filter]) AND (ffrft[Filter]) AND (review[Filter]))*

**-Criterios de inclusión:** Los artículos deben ser de acceso público “free full text”. Los resultados deben tener como máximo 5 años de antigüedad (2019-2023). Se obtuvieron 37 resultados.

**-Criterios de exclusión.** Se excluyeron los aquellos artículos que:

-Son revisiones de casos clínicos: se excluyen 4 artículos.

-Son ensayos clínicos o cohortes: se excluyen 2 artículos.

-Se centran en otros síndromes autoinflamatorios distintos de la FMF: se excluyen 6 artículos

-Se centran exclusivamente en aspectos pediátricos: se excluyen 6 artículos.

-Se centran exclusivamente en un único síntoma o biomarcador de la FMF: se excluyen 11 artículos.

En conclusión, de los 37 resultados iniciales, se revisaron 8 artículos. Además, se han citado otros 10 artículos, obtenidos a partir de esta selección. Hay datos farmacológicos se han extraído de un libro<sup>31</sup>. Se modificó una figura<sup>33</sup> para el póster.

-----

Adicionalmente, se pretende revisar aquellos metaanálisis publicados en Pubmed que tratan el uso de la colchicina en el COVID. Se aplicaron los filtros de “free full text” y “Meta-Analysis”. Se consultaron los siguientes términos:

*(covid[Title/Abstract]) AND (colchicine[Title/Abstract]) AND (ffrt[Filter]) AND (meta-analysis[Filter])*

**-Criterios de inclusión:** Metaanálisis de acceso público “free full text”, que revisan la administración de colchicina en adultos con COVID. El grupo control recibió placebo o y/o el tratamiento estándar. Se buscan resultados en términos de mortalidad y/o morbilidad (severidad, ventilación mecánica, niveles de reactantes de fase aguda).

**-Criterios de exclusión:**

-Metaanálisis con resultados obtenidos a partir de estudios distintos al ensayo clínico aleatorizado: se excluyeron 5 artículos.

-Metaanálisis que se centraron fundamentalmente en otros fármacos, distintos a la colchicina: se excluyeron 2 artículos.

En conclusión, de los 16 artículos obtenidos inicialmente, se excluyeron 7 y se revisaron 9. Además, se citaron otros 4 artículos, obtenidos a partir de esta selección.

## **5. Resultados**

### **5.1 Aspectos moleculares del inflammasoma de pirina**

**5.1.1 Mecanismo de acción de la pirina: patogenia de la FMF.** El inflammasoma de pirina es una estructura multiproteica que participa en la respuesta innata del organismo frente a agentes patógenos, ya sean exógenos o endógenos. La pirina, proteína codificada por el gen MEFV, se expresa principalmente en el citoplasma de células del sistema inmune innato: Granulocitos, monocitos, células dendríticas y también en fibroblastos de membranas serosas y sinoviales<sup>1,5</sup>. La pirina se encuentra inhibida en condiciones fisiológicas, sólo al activarse se produce su ensamblado junto a otras proteínas, conformando así el inflammasoma de pirina. A nivel molecular, este inflammasoma tiene la función de activar a la caspasa-1, lo cual tiene dos consecuencias:

**a)** Producción de citocinas IL-1 $\beta$ , IL-18: a su vez son responsables de activar el factor de transcripción NF- $\kappa$ B, la fiebre, la neutrofilia y la migración y activación de leucocitos.<sup>2,4</sup>

**b)** Piroptosis: Es un tipo particular de muerte celular. Se produce gracias a la creación de poros en la membrana de la célula, por una proteína formadora de poros, la gasdermina-D. La caspasa-1 activada es la responsable de escindir a la gasdermina-D en sus fragmentos activos.<sup>4</sup>

Resumiendo, la pirina participa en una cascada enzimática que sintetiza citocinas proinflamatorias. En último término, la célula inmunitaria termina estallando y liberando las citocinas que había producido, de forma que el proceso inflamatorio continúa



amplificándose<sup>2,4</sup>. Asimismo, hay moléculas que a su vez pueden estimular la expresión de la pirina: TNF $\alpha$ , IL-4, IL-10, interferón- $\gamma$  o el lipopolisacárido.<sup>1</sup>

La pirina se inhibe, en condiciones normales, por serín-treonín quinasas (PKN1 y PKN2) que la fosforilan. La pirina fosforilada, permanece inactiva, ya que este estado favorece su unión a ciertas chaperonas (proteína 14-3-3). La inhibición mediada por quinasas de la pirina está gobernada por la actividad de la GTPasa-RhoA, que varía según cambios en la homeostasis celular inducidos por DAMPs o PAMPs (Patrones de daño celular o de patógenos frente a los que actúa la inmunidad innata). Es decir, la pirina no responde directamente frente a estos estímulos, sino que es capaz de detectar alteraciones en la actividad de la GTPasa-RhoA, producidas por los PAMPs y DAMPs. Este reconocimiento indirecto se ha englobado dentro de un nuevo concepto, conocido como HAMPs (procesos moleculares que alteran la homeostasis), que hace referencia a la activación del sistema inmunitario en respuesta a alteraciones de la homeostasis por parte de sustancias que son dañinas para la célula.<sup>1,4,17</sup>

Para resumir el funcionamiento de la pirina, es interesante describir su comportamiento frente a la presencia de ciertas toxinas bacterianas (*Clostridium*, *Bordetella*, entre otros). Estas toxinas inhiben a la GTPasa-RhoA, lo cual disminuye la acción de las PKN1 y PKN2, por lo que disminuye la inhibición de la pirina. En consecuencia, la pirina se separa de sus chaperonas y se acaba ensamblando el inflammasoma activo, que produce IL-1 $\beta$  y la piroptosis de la célula.<sup>2,4</sup>

Sin embargo, en la FMF, la pirina presenta mutaciones que impiden su fosforilación, es decir, dificultan su inhibición, favoreciendo así la activación espontánea y/o exagerada de toda la vía inflamatoria descrita previamente.<sup>1,4,5</sup> El carácter autolimitado de los ataques de FMF podría explicarse por la formación de estructuras llamadas NETs (trampas extracelulares de neutrófilos). Se trata de conglomerados de filamentos de cromatina, surgidos de la piroptosis de los neutrófilos. Hay investigaciones que indican que estas NETs son capaces de atrapar citocinas (como IL-1 $\beta$ ) y disminuir su producción por mecanismos de retroalimentación negativa<sup>1</sup>. Además de esto, la pirina, a diferencia de otros tipos de inflamasomas, mantiene la síntesis de sustancias que limitan la expansión indefinida del proceso inflamatorio, como IL-1Ra (antagonista del receptor de IL-1).<sup>7</sup>

**5.1.2 Mecanismo de acción de la colchicina: efectos sobre la pirina.** El mecanismo de acción de la colchicina está relacionado con la inhibición de la polimerización de los heterodímeros de tubulina, que componen los microtúbulos. En condiciones fisiológicas, los microtúbulos controlan multitud de funciones dentro de la célula: mitosis, migración celular, quimiotaxis, adhesión al endotelio, transporte de vesículas y orgánulos intracelulares, desgranulación y regulación de la expresión genética. La colchicina, por tanto, puede inhibir

todos estos procesos<sup>5,11</sup>. Además, la colchicina alcanza concentraciones superiores en neutrófilos, lo que parece importante a la hora de lograr su efecto clínico. Esto se debe a que los neutrófilos carecen de los transportadores de membrana (glucoproteína-P) que bombean este fármaco al espacio extracelular.<sup>1</sup>

La colchicina activa la GTPasa-RhoA gracias a la liberación de GEF-H1 (factor intercambiador de nucleótidos de guanina) desde los microtúbulos despolimerizados. Esta acción sobre RhoA, en última instancia, mantendría a la pirina unida a sus chaperonas y, por tanto, impediría la formación del inflamasoma, inhibiendo así la producción de IL-1 $\beta$  y la piroptosis).<sup>4</sup> En esta línea, se ha observado que la colchicina es capaz de impedir la activación del inflamasoma de pirina en el contexto de infecciones, al revertir la inactivación de GTPasa-RhoA que producen ciertas toxinas bacterianas (*C.difficile*, *C.botulinum*, *B.pertussis*, *V.parahaemolyticus*, etc).<sup>4</sup>

También se han propuesto mecanismos de acción independientes de la fosforilación de la pirina, como es la inhibición de una de las proteínas que forman parte del propio inflamasoma, la proteína ASC, que es la encargada de reclutar y activar a las procaspasas.<sup>4</sup>

En cualquier caso, el bloqueo de la síntesis de IL-1 $\beta$  impide la inducción de otras citocinas, como IL-6 o TNF $\alpha$ , inhibiendo la producción de los reactantes de fase aguda. Además, la colchicina tiene efectos inhibitorios sobre otras vías proinflamatorias, como el inflamasoma NLRP3, lo que explica su efectividad en el tratamiento de otras enfermedades como la gota y es una de las razones para suponer su potencial utilidad en el COVID.<sup>5,28</sup>

**5.1.3 Impacto evolutivo de las infecciones sobre el inflamasoma de pirina.** Se ha señalado la importancia del equilibrio entre la actividad de los diferentes tipos de inflamasomas. Este puede marcar la diferencia entre una regulación adecuada de la inflamación y un síndrome de liberación de citocinas. Según esto, existiría una competitividad entre los distintos inflamasomas por su sustrato, la procaspasa. Así, el balance entre el inflamasoma de pirina y el inflamasoma NLRP3 (y sus respectivos polimorfismos) modularía la susceptibilidad de cada paciente a la hiperinflamación.<sup>15</sup>

El inflamasoma NLRP3 es uno de los principales responsables de la hiperinflamación. Un estudio relacionó la baja actividad del inflamasoma NLRP3 en los murciélagos, con la capacidad de estos animales para tolerar altas cargas de virus que en el ser humano tienen una elevada letalidad (Ébola, MERS, COVID, entre otros). Esto también explicaría el hecho de que estos animales constituyan el reservorio de múltiples zoonosis, entre ellos los coronavirus.<sup>18</sup>

Curiosamente, se ha encontrado que algunas mutaciones de la pirina (V726A y R761H), que en el ser humano producen formas leves de FMF, son variantes “*wild-type*” en diferentes especies de murciélagos. Esto vuelve a sugerir que existen diferentes adaptaciones del balance entre pirina y NLRP3, que probablemente han evolucionado condicionados por distintos patógenos endémicos.<sup>15</sup>

Recientemente han surgido nuevas teorías en relación a la FMF, que respaldan la influencia de las infecciones en la regulación de la pirina. Se ha propuesto que los portadores de mutaciones causantes de FMF resisten mejor frente a infecciones que basan su virulencia en la inhibición del inflamasoma de pirina, por ejemplo *Yersinia pestis*. Esta ventaja del portador heterocigoto explicaría que dichas mutaciones hayan tenido una ventaja evolutiva en regiones donde históricamente la peste ha causado grandes epidemias.<sup>4</sup>

*Y.pestis* produce una toxina, YopM, que por su acción sobre GTP-RhoA es capaz de estimular a las quinasas (PKN1, PKN2) inhibitoras de la pirina, por lo que YopM sería un factor de virulencia mediante el cual estas bacterias disminuirían su reconocimiento por parte del sistema inmune innato.<sup>4</sup>

En relación a esto, se ha comprobado que ratones con variantes del gen MEFV, causantes de FMF, mostraban mejores supervivencias que los ratones control, al infectarlos con *Y.pestis*. Esto se asoció con una mayor producción de IL-1 $\beta$ . En el grupo de ratones con MEFV mutado se obtuvieron supervivencias significativamente superiores ( $p < 0,0001$ ), así como una mayor producción de IL-1 $\beta$  ( $p = 0,0079$ ). La relación directa entre supervivencia e IL-1 $\beta$  se dedujo a raíz de que ratones con MEFV mutado pero defectivos para el receptor de IL-1 $\beta$  mostraban prácticamente la misma curva de supervivencia que los ratones “*wild-type*”.<sup>32</sup>

## 5.2 Aspectos clínicos de la FMF

La FMF es una enfermedad que se caracteriza por episodios recurrentes de inflamación sistémica. Esta inflamación se manifiesta clínicamente con fiebre, serositis (que puede incluir peritonitis, pleuritis o, menos frecuentemente, pericarditis), dolor torácico, abdomen agudo, artritis aséptica y eritema cutáneo. El dolor abdominal y la fiebre son las manifestaciones más frecuentes, que aparecen en el 90% de los pacientes<sup>1</sup>. Los brotes tienen una duración habitual de 1-3 días y se resuelven espontáneamente. Hay situaciones que pueden actuar como desencadenantes: estrés, menstruación o exposición al frío. El intervalo entre una crisis y la siguiente es variable, oscilando entre algunos días hasta meses<sup>5</sup>. Normalmente no suelen quedar secuelas tras un episodio, aunque en casos infrecuentes pueden aparecer adherencias peritoneales, ascitis o deformidades articulares<sup>1,10</sup>. La enfermedad debuta en la infancia en el 90% de los casos. Aquellos que

comienzan antes de los 2 años de edad se relacionan con mutaciones de alta patogenicidad y una enfermedad más severa.<sup>5</sup> Algunas manifestaciones atípicas de FMF son: cefalea, trombosis, esplenomegalia o alteraciones cocleares.<sup>1,10</sup>

Se han definido tres fenotipos clínicos de la FMF<sup>10</sup>:

- Tipo 1: Es la forma clásica de la FMF, con brotes agudos sintomáticos
- Tipo 2: La enfermedad cursa de forma subclínica y debuta con fracaso renal por amiloidosis. Este grupo representa el 2% de los pacientes con FMF<sup>1</sup>.
- Tipo 3: portadores asintomáticos de mutaciones del gen MEFV, que generalmente no desarrollan complicaciones.

La complicación con mayor morbimortalidad que puede desarrollar un paciente con FMF es la amiloidosis secundaria. Se trata de una enfermedad producida por el depósito crónico del reactante de fase aguda SAA (amiloide sérico A) a nivel sistémico. La amiloidosis afecta principalmente al riñón, produciendo proteinuria y fracaso renal<sup>1,5</sup>. Los principales factores de riesgo de desarrollar amiloidosis son: la mutación M694V, la sintomatología musculoesquelética, la refractariedad a la colchicina, la elevación crónica de reactantes de fase aguda y el sexo masculino<sup>1</sup>. El fracaso renal en el contexto de amiloidosis puede ser susceptible de trasplante, pero los resultados son peores que en otras causas de enfermedad renal crónica, lo cual indica, una vez más, la importancia de normalizar los reactantes de fase aguda para prevenir el desarrollo de esta complicación. El biomarcador SAA es el más sensible a la hora de detectar la actividad inflamatoria subclínica.<sup>1</sup>

Un aspecto relevante de la FMF es el incremento del riesgo cardiovascular que sufren estos pacientes<sup>1</sup>. Otras complicaciones de la FMF incluyen: deformidades articulares crónicas, retraso del crecimiento y del desarrollo puberal, amenorrea e infertilidad. Además, la FMF puede asociarse a otras enfermedades inmunomediadas, como la enfermedad inflamatoria intestinal, diversas vasculitis o espondiloartritis.<sup>1,17</sup>

Curiosamente, se han publicado dos cohortes que muestran reducciones significativas de las tasas de cáncer, estandarizadas por edad, en el grupo de FMF, en comparación con la población general de sus respectivos países, Turquía e Israel.<sup>12,13</sup>

### **5.3 Tratamiento de la FMF**

**5.3.1 Tratamiento de primera línea: colchicina.** Como se explicó previamente, la colchicina inhibe la producción de IL-1 $\beta$  por parte del inflamasoma de pirina. Esto justifica que la colchicina sea el fármaco de primera elección en el tratamiento a largo plazo de la FMF. Está recomendado iniciar este tratamiento en cuanto se establezca el diagnóstico de

la enfermedad, en todos los casos en los que no haya contraindicaciones o intolerancia. Es un fármaco eficaz como profilaxis de los ataques de FMF y administrado a largo plazo, consigue prevenir el desarrollo de amiloidosis, la secuela más grave de la FMF<sup>1</sup>. Antes de la introducción de la colchicina en el tratamiento de la FMF, más del 50% de los pacientes fallecía por amiloidosis. Actualmente, la colchicina logra que menos del 1% de los pacientes tratados adecuadamente con este fármaco desarrolle la complicación<sup>8</sup>. Estos efectos beneficiosos se han atribuido al control de la inflamación subclínica crónica (intercrítica), incluso aunque los brotes clínicos no desaparezcan por completo<sup>1</sup>.

La colchicina tiene la ventaja de poder administrarse por vía oral y ser un fármaco seguro a las dosis habituales y con amplia experiencia de uso. Por otro lado, posee un margen terapéutico estrecho y es letal en casos de sobredosis. Los efectos adversos gastrointestinales (diarrea) son los más frecuentes, y suelen ser leves, pero constituyen la causa más frecuente de intolerancia al tratamiento<sup>16</sup>. Otros efectos secundarios son: vómitos, hemorragia digestiva, elevación de transaminasas, nefrotoxicidad, leucopenia, miopatía o malabsorción de micronutrientes. Por eso, se deben realizar controles analíticos cada 3-6 meses para evaluar la eficacia y la toxicidad del tratamiento<sup>1,6,31</sup>. Las principales contraindicaciones de la colchicina son: fallo renal (<30mL/min), insuficiencia hepática grave, úlcera gástrica y embarazo<sup>31</sup>.

La refractariedad a la colchicina suele definirse como la persistencia de brotes clínicos de FMF (al menos un brote típico entre 1-3 meses de seguimiento) o la elevación persistente de reactantes de fase aguda, a pesar de haber alcanzado dosis máximas de colchicina (3mg/día)<sup>6,16</sup>. Además, antes de considerar refractario al paciente, es imprescindible comprobar la adherencia al tratamiento y descartar otras comorbilidades, ya que la colchicina es efectiva hasta en el 90-95% de los casos<sup>1,6</sup>. De hecho, se estima que en la actualidad la mayoría de los casos de amiloidosis se deben a una inadecuada adherencia al tratamiento<sup>17</sup>. En los pacientes refractarios, se debe valorar incorporar más fármacos al tratamiento, manteniendo, si es posible, las dosis previamente toleradas de colchicina.<sup>6,16</sup>

**5.3.2 Alternativas terapéuticas a la colchicina.** La principal alternativa a la colchicina son los inhibidores de IL-1. Estos tratamientos se indican, fundamentalmente, en pacientes refractarios a la colchicina o que presentan intolerancia o contraindicación a la misma<sup>16</sup>. Existen tres fármacos con este mecanismo de acción: anakinra, riloncept y canakinumab. Se trata de fármacos con un precio muy superior a la colchicina y que deben administrarse por vía parenteral.<sup>6</sup>

En el caso de canakinumab, su prolongada vida media permite pautas de administración mensual. Esto simplifica mucho la pauta de administración, pero puede

implicar un mayor grado de inmunosupresión que con anti-IL1 de vida corta, como anakinra. Esto convierte a anakinra en un fármaco más adecuado para situaciones agudas<sup>6,17</sup>. El tratamiento de los brotes de FMF es, habitualmente, de soporte: sueroterapia y AINEs<sup>1</sup>, pero se ha planteado el uso de anakinra en crisis de FMF que amenacen la vida del paciente o que supongan un riesgo de secuelas graves: pericarditis, mialgia febril prolongada o artritis de la articulación de la cadera.<sup>1</sup>

Las manifestaciones musculoesqueléticas (artritis, mialgia) de la FMF responden pobremente a la colchicina y los anti-IL1 pueden ser una alternativa eficaz en estos pacientes<sup>10,16,17</sup>. En relación a esto, se han descrito casos en los que anakinra fue efectivo en el tratamiento de la mialgia febril prolongada, logrando reducir las dosis requeridas de glucocorticoides y AINEs.<sup>6,17</sup>

Hay que señalar que hay pocos estudios sobre los anti-IL1 y los existentes suelen incluir un número reducido de pacientes. A pesar de ello, parecen estar demostrando efectividad a la hora de frenar la progresión de la proteinuria y de la amiloidosis en varios estudios de cohortes<sup>9,17</sup>. En la actualidad, ante la falta de datos sobre sus efectos a largo plazo, no se recomienda el uso de anti-IL1 en monoterapia en la FMF. Si se valora su administración, se debería mantener el tratamiento con colchicina a la dosis tolerada por el paciente, siempre que esto sea posible.<sup>6,17</sup>

Los efectos adversos más relevantes de los anti-IL1 incluyen un riesgo aumentado de infecciones bacterianas y neutropenia. Al igual que con otros fármacos biológicos, se debe comprobar que el paciente no tenga infecciones latentes, como la tuberculosis, por el riesgo de reactivación que comportan estos tratamientos.<sup>31</sup>

Por otro lado, se está investigando el uso de otros fármacos biológicos en el tratamiento de la FMF refractaria. Se plantea un posible beneficio con los anti-IL6, por su eficacia a la hora de inhibir la síntesis de reactantes de fase aguda.<sup>1</sup>

## **5.4 Similitudes entre FMF y COVID**

**5.4.1 Aspectos moleculares comunes entre FMF, colchicina y COVID.** Se ha planteado que la adecuada regulación de la respuesta inflamatoria durante la infección es lo que determina si el paciente acaba desarrollando el síndrome de tormenta de citocinas. Según esto, el nivel de inflamación sería incluso más importante que el propio nivel de replicación viral<sup>15</sup>. De hecho, durante esta última fase de la enfermedad, la carga viral puede estar en descenso, mientras que la respuesta inflamatoria se encuentra en su momento de mayor actividad.<sup>11</sup>

El inflammasoma NLRP3 puede activarse ante infecciones virales, entre ellas los coronavirus<sup>25</sup>. Por una parte, se ha atribuido una función protectora de los inflamasomas en estas infecciones, como en el caso del virus de la gripe. Sin embargo, también se les ha atribuido efectos nocivos cuando su activación es excesiva<sup>15</sup>. Como dato significativo, el inflammasoma NLRP3 es más susceptible de sobreactivarse en pacientes diabéticos y en obesos. Este hecho puede ser un factor que contribuya al aumento de morbimortalidad por COVID en estos subgrupos de pacientes.<sup>19</sup>

Por su parte, utilizando a la FMF como modelo, el inflammasoma de pirina posee una acción algo diferente al de NLRP3. La pirina sintetiza en la FMF una mayor cantidad de IL-1 $\beta$ , al igual que NLRP3, pero a diferencia de éste, la pirina logra mantener la producción de sustancias que limitan la expansión indefinida de la respuesta inflamatoria, destacando IL-1Ra (antagonista del receptor de IL-1)<sup>7</sup>. Estos datos son consistentes si se compara la naturaleza autolimitada de los brotes de FMF (causados por la pirina) y, por otro lado, el carácter deletéreo del síndrome de liberación de citocinas (atribuido a NLRP3).<sup>15,19</sup>

Hay varios mecanismos de acción de la colchicina que pueden justificar su utilidad en el síndrome de liberación de citocinas del COVID: su capacidad de frenar a los inflammasomas, en particular NLRP3; la inhibición de la actividad de los neutrófilos; la disminución de moléculas de adhesión al endotelio<sup>11,25</sup>. En consecuencia, la colchicina, al reducir la síntesis de IL-1 $\beta$ , previene la formación de otras citocinas como IL-6 o TNF $\alpha$  y disminuye el reclutamiento de neutrófilos y monocitos.<sup>11,26</sup>

Un metaanálisis<sup>21</sup> propone el uso de colchicina como tratamiento coadyuvante en pacientes con marcadores de inflamación muy elevados, teniendo en cuenta que hay una correlación directa entre los niveles de reactantes y la severidad del COVID<sup>21,26</sup>. Este metaanálisis encontró reducciones significativas ( $p < 0,001$ ) en los niveles de dímero-D, LDH y proteína c reactiva en pacientes con COVID moderado-severo tratados con colchicina a dosis bajas.<sup>21</sup>

Al igual que en la FMF, en el COVID hay una asociación entre inflamación y coagulación<sup>1,11</sup>. Hay varios mecanismos que explican esta conexión: los neutrófilos activados segregan elastasas que impiden el funcionamiento de factores anticoagulantes, favoreciendo la formación de trombina; la activación del endotelio vascular; la agregación entre neutrófilos y plaquetas; la secreción de alfa-defensinas; o la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), que forman una superficie adecuada para la activación de los factores de la coagulación<sup>11</sup>. En este sentido, se ha señalado que la colchicina puede disminuir los fenómenos de trombosis durante los procesos inflamatorios, sin interferir directamente en el funcionamiento plaquetario, sino impidiendo la unión de los neutrófilos a las plaquetas. Estos mecanismos han llevado al planteamiento de que la

colchicina puede tener un efecto beneficioso, clínicamente, sobre el riesgo de trombosis en contextos de inflamación sistémica.<sup>11,21</sup>

Por último, un estudio *in vitro*<sup>23</sup> ha encontrado que la colchicina puede interferir directamente en la replicación de ciertos virus, como el dengue o el zika, y se especula que esto podría afectar también a los coronavirus. Al parecer, hay virus que dependen del funcionamiento de los microtúbulos para su replicación y, como ya se explicó, la colchicina inhibe la polimerización de los mismos.<sup>23</sup>

**5.4.2 Valor terapéutico de la colchicina en la infección por coronavirus.** Se han publicado varios metaanálisis a este respecto. Hay que tener en cuenta que muchos de los estudios se solapan en varios de los distintos metaanálisis. Además, en el grupo control se introdujeron pacientes que recibieron placebo o un “standard of care” (que en algunos incluyó fármacos como hidroxicloroquina, dexametasona, azitromicina o remdesivir). El tiempo de seguimiento entre los diferentes ensayos oscila aproximadamente entre los 6 y los 30 días. La población estudiada, en la mayor parte de ensayos, fueron pacientes hospitalizados por COVID, con diagnóstico confirmado.

**Chiu et al.**<sup>22</sup> Se analizaron 5 ensayos clínicos, que mostraron una reducción significativa de mortalidad en el grupo tratado tras ser hospitalizados: OR= 0,41 [intervalo de confianza del 95% (0,17-0,99)]. Sin embargo, en estos cálculos no se tuvo en cuenta el ensayo Recovery<sup>20</sup>, que no mostró diferencias en cuanto a mortalidad. Los autores decidieron separarlo de algunos cálculos porque finalizó previamente a lo establecido. Incluirlo arroja resultados no significativos.

La necesidad de UCI se evaluó en 2 ensayos clínicos y se hallaron reducciones no significativas de riesgo: OR= 0,26 [intervalo de confianza del 95% (0,06-1,09)]

**Zein et al.**<sup>23</sup> Se valoró un grupo de 4 ensayos clínicos. Se obtuvieron reducciones no significativas del riesgo relativo de muerte. No obstante, se menciona que esto puede deberse a que muy pocos pacientes sufrieron el evento en dichos ensayos. RR= 0,81 [intervalo de confianza del 95% (0,54-1,20)]

**Kow et al.**<sup>25</sup> Se evaluaron 10 ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 17976 pacientes, se excluyó cualquier otro tipo de estudio. Los ensayos proceden de diversos países: Grecia, Irán, Brasil, Rusia, Reino Unido, Colombia, España y uno multicéntrico internacional.

Se halló una reducción de mortalidad no significativa OR= 0,76 [intervalo de confianza del 95% (0,53-1,07)]



El tiempo medio de hospitalización (este dato se recogió en 6 de los ensayos, con un total de 438 pacientes). Se obtuvo una reducción significativa en el grupo intervenido. OR= -0.59 [intervalo de confianza del 95% (-1.09;-0.13)]. ( $I^2 = 0\%$ ).

**Yasmin et al.**<sup>26</sup> Se incluyeron 5 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 16048 pacientes, con una edad media de 60 años. Se encontró una reducción significativa de la severidad (**Tabla 1**) en el grupo de colchicina: OR = 0,41 [intervalo de confianza del 95% (0,22-0,76)] ( $I^2=0\%$ )

En cuanto a mortalidad y necesidad de ventilación mecánica, no se observaron disminuciones significativas en el grupo experimental:

-Mortalidad: OR=0,98 [intervalo de confianza del 95% (0,83–1,16)] ( $p=0.84$ ) ( $I^2=0\%$ ) -  
 Ventilación mecánica: OR=0,42 [intervalo de confianza del 95% (0,17–1,03)] ( $p=0,06$ ) ( $I^2=74\%$ )

Criterios de severidad	
Frecuencia respiratoria	>30/min
Saturación O2	<93%
PaO2/FiO2	<300 mmHg
Infiltrados pulmonares Rx	>50%
Complicaciones	Shock, fallo multiorgánico

**Tabla 1.** Se definió al paciente como grave ante la presencia de cualquiera de estos criterios.

**Lan et al.**<sup>27</sup> Este metaanálisis (7 ensayos clínicos aleatorizados, 16024 pacientes) no encontró diferencias significativas en cuanto a mortalidad, ventilación mecánica ni tiempo medio de estancia hospitalaria.

-Mortalidad: OR=1,00 [intervalo de confianza del 95% (0,91–1,09)] ( $I^2=0\%$ ) -  
 Ventilación mecánica: OR=0,64 [intervalo de confianza del 95% (0,32–1,32)] ( $I^2=58\%$ ) -  
 Diferencia media de estancia hospitalaria: OR=-0,42 días [intervalo de confianza del 95% (-1,95; 1,11)] ( $I^2 = 62\%$ )

**Hariyanto et al.**<sup>28</sup> Se analizó un subgrupo de 3 ensayos clínicos aleatorizados. La variable estudiada se denominó “resultados intrahospitalarios” y es un compuesto de mortalidad y severidad. La severidad se definió ante la presencia de alguno de los criterios de la **tabla 1**. Se consiguieron mejorías significativas en el grupo tratado con colchicina: OR= 0,51 [intervalo de confianza del 95% (0,32-0,82)] ( $p = 0.005$ ) ( $I^2 = 0\%$ ).

**Nawangsih et al.**<sup>29</sup> El estudio evaluó la mortalidad en 3 ensayos clínicos. OR= 0,43 [intervalo de confianza del 95% (0,17-1,08)] ( $I^2= 0\%$ )

Sin embargo, uno de esos ensayos (Tardif et al.<sup>24</sup>) se realizó con otro tipo de pacientes (ambulatorios) y puede ser fuente de sesgos. Al excluirlo del cálculo, se obtienen beneficios significativos. OR= 0,45 [intervalo de confianza del 95% (0,28-0,74)]; p = 0.002 ; I<sup>2</sup>= 40,5%

**De Miguel Balsa et al.<sup>30</sup>** Se valoraron 5 ensayos clínicos, con un total de 16048 pacientes. No se observaron diferencias significativas en el riesgo relativo de mortalidad: RR= 0,99 [intervalo de confianza del 95% (0,92-1,07)] (p=0,89) (I<sup>2</sup>=21%)

## **6) Discusión y conclusiones**

**6.1 Aspectos moleculares del inflamasoma de pirina** Se ha comentado el comportamiento de la pirina en diferentes situaciones: su comportamiento fisiológico; su activación frente a toxinas bacterianas; su funcionamiento exaltado en la FMF; su inhibición por la colchicina; su inactivación por parte de *Y.pestis*; su relación de competitividad con el inflamasoma NLRP3; así como el diferente balance entre pirina y NLRP3 en especies de murciélagos.<sup>2,4,15</sup>

Estos hallazgos resultan muy interesantes porque demuestran que modificaciones de la inmunidad innata pueden mejorar la supervivencia frente a determinados patógenos, al disminuir el riesgo de hiperinflamación (como el caso de NLRP3 en murciélagos). Al mismo tiempo, una respuesta inflamatoria insuficiente puede ser deletérea (como en el caso de *Y.pestis*).<sup>4,15</sup>

Es decir, en la naturaleza existen diversas configuraciones de estos inflamasomas, que probablemente dependen de distintas presiones evolutivas, en función de los patógenos endémicos de cada lugar. Estas adaptaciones buscarían obtener una respuesta inmunitaria optimizada frente a ciertos microorganismos. Estos fenómenos pueden explicar, en parte, las diferencias de severidad entre pacientes infectados por COVID y, como hemos visto, también condicionan la aparición y selección de enfermedades genéticas como la FMF.<sup>4,15,32</sup>

Como conclusión, existe gran cantidad de moléculas que regulan la respuesta inflamatoria (GTPasas, quinasas, caspasas, chaperonas, citocinas, NETs, inflamasomas, etc) que son potenciales dianas terapéuticas, frente a las que pueden investigarse nuevos fármacos, cuya indicación podría rebasar ampliamente a la FMF. Parece especialmente interesante el inflamasoma NLRP3, por la importancia que se le ha atribuido en la hiperinflamación y en la supervivencia frente a infecciones.<sup>15,18,19</sup>

**6.2 Aspectos clínicos de la FMF.** Como ya se ha señalado, diagnosticar y tratar precozmente la FMF logra evitar el desarrollo de complicaciones, especialmente la amiloidosis, mejorando la morbimortalidad de estos pacientes.<sup>1</sup>

Puede resultar difícil distinguir un brote de FMF de lo que puede aparentar ser un abdomen agudo quirúrgico, una fiebre de origen desconocido o una artritis séptica. De hecho, se estima que hasta un 30-40% de los pacientes con FMF son intervenidos, innecesariamente, por sospecha de patología quirúrgica<sup>1</sup>. Por estas razones, conocer la FMF es de interés en medicina interna y en reumatología, así como en pediatría, ya que la mayoría de pacientes debutan en la infancia.

Merece una mención especial el incremento de riesgo cardiovascular asociada a la FMF<sup>1</sup>. La relación entre la inflamación sistémica y la aterosclerosis es una cuestión muy relevante y que encontramos en otras patologías, como la obesidad.

Es interesante el hallazgo de dos cohortes que encontraron una reducción significativa de las tasas de cáncer en los pacientes con FMF. Esto es paradójico si tenemos en cuenta la asociación que suele haber entre inflamación crónica y cáncer, lo cual ha llevado a especulaciones acerca de la posible función oncosupresora del gen MEFV o incluso a un hipotético efecto antitumoral de la colchicina.<sup>12,13,14</sup>

**6.3 Tratamiento de la FMF.** La colchicina sigue siendo la primera línea de tratamiento de la FMF, puesto que es el fármaco con mayor eficacia, que controla la enfermedad en la mayoría de los casos<sup>1,6</sup>. Los anti-IL1 se han incorporado recientemente al arsenal terapéutico como segunda línea. Se está planteando el uso de anti-IL1 en situaciones donde la colchicina es menos eficaz, por ejemplo, brotes con afectación musculoesquelética o con alto riesgo de secuelas, como la pericarditis<sup>1</sup>.

**6.4 Valor terapéutico de la colchicina en la infección por COVID.** Si bien es cierto que muchos metaanálisis incluyeron estudios de cohortes y obtuvieron resultados favorables al uso de colchicina<sup>23,28,29</sup>, se han excluido aquellos resultados basados en ensayos no aleatorizados, para reducir los posibles sesgos (de selección, de publicación, etcétera).

Los resultados obtenidos en cuanto a mortalidad muestran resultados dispares. Algunos encuentran beneficios significativos; otros no hallaron diferencias; muchos muestran reducciones de riesgo no significativas. Estas diferencias en los resultados se pueden explicar por las diferencias entre los ensayos clínicos y los diferentes criterios que se usaron para incluir a unos pacientes y no a otros. Es importante notar que no hay demasiados ensayos clínicos que evalúen la colchicina en el COVID, y por consiguiente, los metaanálisis publicados se basan en diferentes combinaciones de los mismos.

Como posibles causas de heterogeneidad, hubo diferencias en cuanto a dosis administradas, momento de administración, gravedad de la enfermedad y tipo de pacientes reclutados. Aunque la mayoría evaluaron pacientes hospitalizados, Tardif et al.<sup>24</sup> analiza un tipo distinto de paciente: ambulatorio y con algún factor de riesgo (>70 años, diabetes, hipertensión, obesidad, etc).

Los estudios han puesto énfasis en el uso de antiinflamatorios cuando el COVID alcanza su última fase, la fase inflamatoria. Aun así, no está claramente definido cuál es el momento óptimo para iniciar este tipo de tratamientos. Una hipótesis que puede explicar parte de las contradicciones entre ensayos clínicos es que exista un periodo de tiempo durante el que es posible prevenir el desarrollo del síndrome de liberación de citocinas y que, posteriormente, el paciente se vuelva refractario al tratamiento<sup>11</sup>. También hay que tener en cuenta que la disminución de la virulencia del coronavirus a lo largo del tiempo puede haber infraestimado el beneficio observado en aquellos estudios más recientes.

Es necesario tener en cuenta que algunos de los metaanálisis que mostraron resultados en contra de la colchicina (*Chiu et al*<sup>22</sup>; *Lan et al*<sup>27</sup>; *De Miguel Balsa et al*<sup>30</sup>) dependen fundamentalmente de un único ensayo clínico (Recovery<sup>20</sup>), que aporta casi todo el peso estadístico (hasta el 98% en algunos parámetros en *Lan et al.*). Aunque es cierto que dicho ensayo incluyó un número elevado de pacientes, tampoco se puede descartar que haya sufrido algún sesgo que infravalore los efectos de la intervención. Estos metaanálisis están muy condicionados por este ensayo.

Tampoco podemos olvidar que algunos ensayos clínicos administraron a los pacientes del grupo control otros fármacos, considerados “tratamiento estándar” en ese momento (como hidroxicloroquina, remdesivir o corticoides). Esto también puede infraestimar el valor terapéutico de la colchicina o incluso sobreestimarlos en caso de que alguno de esos fármacos fuera perjudicial. Por ejemplo, en el ensayo Recovery<sup>20</sup>, mencionado más arriba, la mayor parte de pacientes recibieron corticoides en ambos brazos del estudio, lo cual puede ser otro factor de confusión.

Por su parte, entre los ensayos favorables a la colchicina, hay que señalar que, a excepción de Yasmin et al.<sup>26</sup>, recogen una cantidad pequeña de pacientes. Además, hubiese sido interesante conocer si las reducciones de morbilidad se relacionan con la disminución de alguna complicación concreta.<sup>22,26,29</sup>

A diferencia de los corticoides, la colchicina es un fármaco antiinflamatorio con una acción mucho más selectiva sobre la inmunidad innata, que además no produce hiperglucemia<sup>11</sup>. Por ello, sería una alternativa atractiva a los corticoides, a la hora de prevenir el desarrollo de la fase inflamatoria del COVID. De lo expuesto a lo largo de este trabajo, puede suponerse que los pacientes diabéticos, obesos, con elevación importante

de reactantes de fase aguda, en fases precoces de la enfermedad, podrían constituir el perfil más adecuado para recibir colchicina<sup>11,19</sup>. A pesar de ello, aquellos ensayos que se fijaron en este tipo de pacientes incluyeron un número insuficiente de pacientes (y de eventos) y obtuvieron reducciones no significativas de mortalidad.<sup>24</sup>

Como conclusión, la colchicina es un fármaco interesante, por su mecanismo molecular, amplia experiencia de uso y bajo coste. Ha mostrado resultados no concluyentes en cuanto a disminución de mortalidad en el COVID; como mínimo se puede señalar que no empeora los resultados. Sin más datos, el uso de colchicina en el COVID podría investigarse en pacientes diabéticos o con marcadores inflamatorios elevados.<sup>11,19</sup>

Para finalizar, ante la constante comercialización de nuevos fármacos biológicos, este trabajo pretende poner un poco de atención sobre la posibilidad, a veces eclipsada, de investigar nuevas indicaciones para medicamentos “clásicos”. En el caso concreto de la inhibición de los inflamasomas, teniendo en cuenta las innumerables interconexiones entre los distintos componentes de la inmunidad, un fármaco con un mecanismo de acción múltiple, pleiotrópico, como puede ser el caso de la colchicina, puede resultar igual de interesante que los medicamentos de acción específica.<sup>11</sup>

## **7) Bibliografía**

1. Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci* 2020;50:1591-610.
2. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun* 2020;109:102421.
3. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009;61:1447-53.
4. Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL, Aksentijevich I. The Pyrin Inflammasome in Health and Disease. *Front Immunol* 2019;10:1745.
5. Lancieri M, Bustaffa M, Palmeri S, Prigione I, Penco F, Papa R, et al. An Update on Familial Mediterranean Fever. *Int J Mol Sci* 2023;24:9584.
6. Kharouf F, Tsemach-Toren T, Ben-Chetrit E. IL-1 inhibition in familial Mediterranean fever: clinical outcomes and expectations. *Clin Exp Rheumatol* 2022;40:1567-74.
7. Omenetti A, Carta S, Delfino L, Martini A, Gattorno M, Rubartelli A. Increased NLRP3-dependent interleukin 1 $\beta$  secretion in patients with familial Mediterranean fever: correlation with MEFV genotype. *Ann Rheum Dis* 2014;73:462-9.
8. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986;314:1001-5.
9. Akar S, Cetin P, Kalyoncu U, Karadag O, Sari I, Cinar M, et al. Nationwide Experience With Off-Label Use of Interleukin-1 Targeting Treatment in Familial Mediterranean Fever Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70:1090-4.
10. Maggio MC, Corsello G. FMF is not always «fever»: from clinical presentation to «treat to target». *Ital J Pediatr* 2020;46:7.
11. Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, Wampler Muskardin TL, Tardif JC, Shah B, et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine. *Ann Rheum Dis* 2021;80:550-7.
12. Bilgin E, Dizdar Ö, Güven DC, Ceylan S, Aybi Ö, Firlatan B, et al. Cancer incidence in familial Mediterranean fever patients: a retrospective analysis from central Anatolia. *Rheumatol Int* 2019;39:1045-51.

13. Brenner R, Ben-Zvi I, Shinar Y, Liphshitz I, Silverman B, Peled N, et al. Familial Mediterranean Fever and Incidence of Cancer: An Analysis of 8,534 Israeli Patients With 258,803 Person-Years. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:127-33.
14. Kuo MC, Chang SJ, Hsieh MC. Colchicine Significantly Reduces Incident Cancer in Gout Male Patients: A 12-Year Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1570.
15. Stella A, Lamkanfi M, Portincasa P. Familial Mediterranean Fever and COVID-19: Friends or Foes? *Front Immunol* 2020;11:574593.
16. Hentgen V, Vinit C, Fayand A, Georgin-Lavialle S. The Use of Interleukine-1 Inhibitors in Familial Mediterranean Fever Patients: A Narrative Review. *Front Immunol* 2020;11:971.
17. Giat E, Ben-Zvi I, Lidar M, Livneh A. The Preferential Use of Anakinra in Various Settings of FMF: A Review Applied to an Updated Treatment-Related Perspective of the Disease. *Int J Mol Sci* 2022;23:3956.
18. Ahn M, Anderson DE, Zhang Q, Tan CW, Lim BL, Luko K, et al. Dampened NLRP3-mediated inflammation in bats and implications for a special viral reservoir host. *Nat Microbiol* 2019;4:789-99.
19. Bertocchi I, Foglietta F, Collotta D, Eva C, Brancaleone V, Thiemermann C, et al. The hidden role of NLRP3 inflammasome in obesity-related COVID-19 exacerbations: Lessons for drug repurposing. *Br J Pharmacol* 2020;177:4921-30.
20. RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:1419-26.
21. Sarwar M, Ali Z, Fatima M, Sarfraz Z, Sarfraz A, Cherrez-Ojeda I. Colchicine, COVID-19 and hematological parameters: A meta-analysis. *J Clin Lab Anal* 2021;35:e24057.
22. Chiu L, Lo CH, Shen M, Chiu N, Aggarwal R, Lee J, et al. Colchicine use in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16:e0261358.
23. Zein AFMZ, Raffaello WM. Effect of colchicine on mortality in patients with COVID-19 - A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2022;16:102395.
24. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:924-32.
25. Kow CS, Lee LH, Ramachandram DS, Hasan SS, Ming LC, Goh HP. The effect of colchicine on mortality outcome and duration of hospital stay in patients with COVID-19: A meta-analysis of randomized trials. *Immun Inflamm Dis* 2022;10:255-64.
26. Yasmin F, Najeeb H, Moeed A, Hassan W, Khatri M, Asghar MS, et al. Safety and efficacy of colchicine in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *PLoS One* 2022;17:e0266245.
27. Lan SH, Hsu CK, Lai CC, Chang SP, Lu LC, Hung SH, et al. Effect of colchicine on the outcomes of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Med* 2022;54:1956-65.
28. Hariyanto TI, Halim DA, Jodhinata C, Yanto TA, Kurniawan A. Colchicine treatment can improve outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2021;48:823-30.
29. Nawangsih EN, Kusmala YY, Rakhmat II, Handayani DR, Juliastuti H, Wibowo A, et al. Colchicine and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Int Immunopharmacol* 2021;96:107723.
30. De-Miguel-Balsa E, Estevan-Ortega R, Sempere-Selva MT, Latour-Pérez J, Baeza-Román A, Moya-Martinez A, et al. Can we still consider treatment with colchicine effective in SARS-COV-2 infection? Systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25:7151-61.
31. Villa Alcázar LF, Esteban Calvo C, Agustí Escasany MA. *Medimecum, 2023: guía de terapia farmacológica. 28ª edición.* [Madrid]: Springer Healthcare; 2023.
32. Park YH, Remmers EF, Lee W, Ombrello AK, Chung LK, Shilei Z, et al. Ancient familial Mediterranean fever mutations in human pyrin and resistance to *Yersinia pestis*. *Nat Immunol* 2020;21:857-67.
33. Mezher N, Mroweh O, Karam L, Ibrahim JN, Kobeissy PH. Experimental models in Familial Mediterranean Fever (FMF): Insights into pathophysiology and therapeutic strategies. *Exp Mol Pathol* 2024;135:104883.





# Fiebre mediterránea familiar

## Biología, clínica, tratamiento y correlaciones con la infección por coronavirus

Autor: Andriey Seoane Samorguin / Tutor: Clara Meana González / Departamento: Bioquímica, Biología molecular y Fisiología

### Introducción

- La fiebre mediterránea familiar (FMF) es la enfermedad autoinflamatoria más frecuente.
- Se caracteriza por una actividad excesiva del inflammasoma de pirina, que sintetiza IL-1 $\beta$ .
- Clínicamente produce brotes de fiebre, peritonitis, pleuritis, artritis y eritema.
- La principal complicación es el fracaso renal secundario al depósito de amiloide SAA.
- El diagnóstico es clínico y puede apoyarse en pruebas analíticas o genéticas.
- El tratamiento de primera línea es la colchicina. La alternativa son los anti-IL-1.
- La FMF, como enfermedad monogénica, es un modelo interesante para estudiar la desregulación de la inmunidad innata.
- Se ha señalado un paralelismo entre los brotes de FMF y el síndrome de liberación de citocinas del COVID, puesto que en la base de ambas patologías encontramos una exacerbación de la actividad de los inflammasomas.
- La colchicina, por su capacidad de inhibir a los inflammasomas, es un fármaco candidato para investigaciones que busquen tratar el síndrome de liberación de citocinas del COVID, careciendo de los efectos hiperglucemiantes e inmunosupresores de los corticoides.

### Objetivos

El objetivo es revisar los aspectos moleculares, clínicos y terapéuticos más recientes de la FMF. De forma secundaria, se pretende investigar el valor del principal fármaco utilizado en la FMF, la colchicina, en la infección por covid, en términos de morbimortalidad.

### Metodología

Esta revisión narrativa se realizó mediante 2 búsquedas en Pubmed.

#### 1) Revisión de los aspectos biológicos, clínicos y terapéuticos de la FMF.

-Criterios de inclusión: Debe incluir los términos: FMF, patogenia y tratamiento / acceso público/ 2019-2023.

-Criterios de exclusión: Casos clínicos / ensayos clínicos o cohortes / Se centra en síndromes distintos de la FMF / aspectos exclusivamente pediátricos / Se centran en un único síntoma o biomarcador de la FMF.

#### 2) Valor terapéutico de la colchicina en el covid.

-Criterios de inclusión: Debe incluir los términos "colchicina" y "covid" / metaanálisis / acceso público.

-Criterios de exclusión: Resultados obtenidos a partir de estudios distintos al ensayo clínico aleatorizado / fármacos distintos a la colchicina

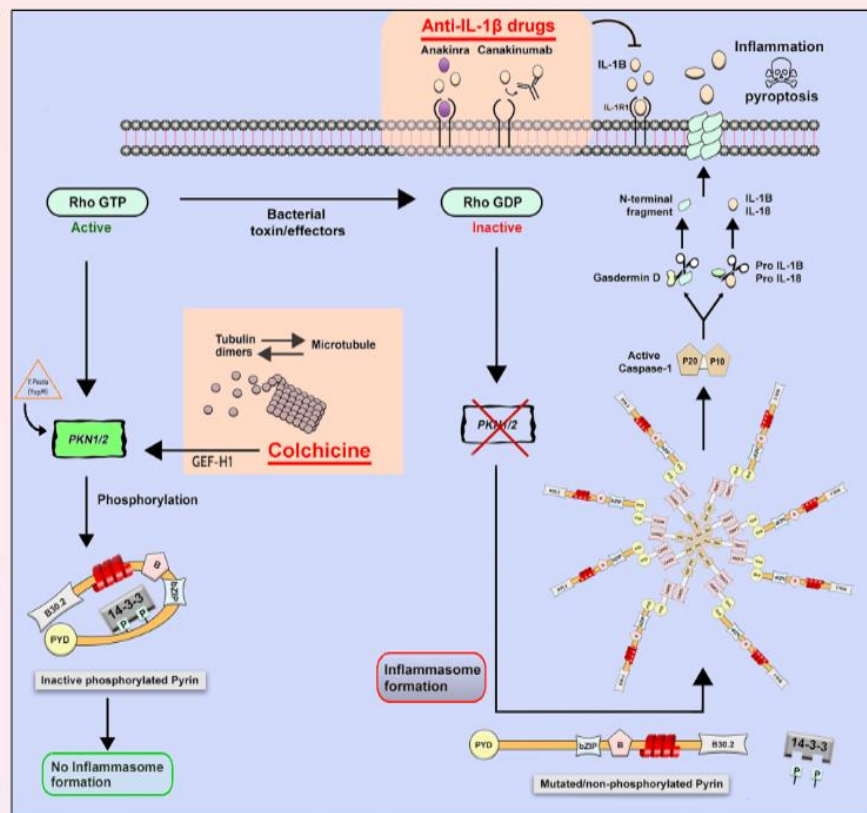


Figura 1. Fisiopatología de la fiebre mediterránea familiar y sus dianas terapéuticas.

Modificada de Mohan N, Moweh C, Karam I, Ibrahim JI, Robassy PH. Experimental models in Familial Mediterranean Fever (FMF): Insights into pathophysiology and therapeutic strategies. Exp Mol Pathol 2024;135:104888.

Metaanálisis	Resultados	Intervalo de confianza del 95%
Chiu et al.	(Mort.) OR=0,41 (UCI) OR= 0,26	(0,17-0,99) (0,06-1,09)
Zein et al.	(Mort.) RR= 0,81	(0,54-1,20)
Kow et al.	(Mort.) OR= 0,76 (T. de hosp.) OR= -0,59	(0,53-1,07) (-1,09, -0,13)
Yasmin et al.	(Mort.) OR= 0,98 (Severidad) OR= 0,41 (Vent. Mecánica) OR=0,42	(0,83-1,16) (0,22-0,76) (0,17-1,03)
Lan et al.	(Mort.) OR=1,00 (Vent. Mecánica) OR=0,64 (T. de hosp.) OR=-0,42	(0,91-1,09) (0,32-1,32) (-1,95, 1,11)
Hariyanto et al.	(Severidad) OR= 0,51	(0,32-0,82)
Nawangsh et al.	(Mort.) OR= 0,43	(0,17-1,06)
Miguel Balsa et al.	(Mort.) RR= 0,99	(0,92-1,07)

Figura 2. Metaanálisis que han evaluado el uso de colchicina en el COVID. Los resultados estadísticamente significativos se resaltan en rojo. (Tabla de elaboración propia.)

### Conclusiones

1. El funcionamiento de los inflammasomas es relevante en enfermedades con base inflamatoria. Esto incluye patologías muy diversas: infecciones, aterosclerosis, cáncer, entre otras.
2. La regulación y activación de los inflammasomas tienen una gran influencia en la respuesta y supervivencia frente a diferentes patógenos.
3. Las infecciones por Y.Pestis parece determinar la prevalencia de FMF.
4. La colchicina es un fármaco con un mecanismo de acción múltiple, lo cual puede ser útil a la hora de bloquear la cascada inflamatoria, teniendo en cuenta sus numerosas interconexiones.
5. Aunque la colchicina sigue siendo el tratamiento de elección en la FMF, los nuevos fármacos anti-IL1 han ampliado las posibilidades de tratamiento.
6. Respecto al valor de la colchicina en el COVID, se encontraron reducciones de morbimortalidad, que en la mayoría de casos no fueron estadísticamente significativas. Como mínimo, se puede suponer que no empeora los resultados, pero el beneficio en esta enfermedad no puede afirmarse, al menos con los estudios disponibles. Como causas de heterogeneidad, hay que notar que en los grupos control se les administraron diferentes fármacos (hidroxicloroquina, remdesivir, corticoides) y hubo diferencias en cuanto al momento de administrar la colchicina (ambulatorios / hospitalizados / ingresados en UCI).

### Resultados

#### 1. Aspectos moleculares del inflammasoma de pirina. (Figura 1)

-Patogenia de la FMF y mecanismo de acción de la pirina. La FMF se produce por mutaciones en el gen del inflammasoma de pirina, esta proteína se expresa en granulocitos, monocitos y en fibroblastos de membranas serosas y sinoviales. Las mutaciones de la FMF dificultan la inhibición de la pirina por parte de las quinasas PKM1/2. Por tanto, la pirina se libera de sus chaperonas (proteínas 14-3-3) y se ensambla el inflammasoma espontáneamente. El inflammasoma formado produce caspasa-1 activa. Esto tiene dos consecuencias: Se sintetizan citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-18) y gsdmerina-D, una proteína que forma poros en la membrana. La célula sufre un tipo de muerte celular llamado piroptosis, libera las citocinas que había sintetizado y el proceso inflamatorio continúa propagándose.

-Mecanismo de acción de la colchicina sobre la pirina. La colchicina inhibe la polimerización de los microtúbulos, lo que implica la inhibición de muchos procesos: mitosis, migración celular, quimiotaxis, adhesión al endotelio, transporte de vesículas, desgranulación, etc. Un mecanismo importante en el tratamiento de la FMF es la activación de la GTPasa-RhoA gracias a la liberación de GEF-H1 (factor intercambiador de nucleótidos de guanina) desde los microtúbulos despolimerizados. La GTPasa-RhoA activa estimula a las quinasas PKM1/2, que inhiben a la pirina, y se impide la formación del inflammasoma y, por tanto, de IL-1.

-Impacto evolutivo de las infecciones sobre el inflammasoma de pirina. La pirina ha evolucionado condicionada por los patógenos endémicos de cada lugar. Así, se ha propuesto que las mutaciones causantes de FMF confieren resistencia frente a la toxina YopM de Y.Pestis, lo que explicaría la alta frecuencia de portadores en áreas donde esta bacteria es endémica. Esta resistencia se ha confirmado en ratones "knock-in", que mostraron supervivencias superiores al control. Por otro lado, hay estudios en murciélagos que han encontrado un distinto balance en la actividad de los inflammasomas (mayor actividad del reactante pirina y menor del inflammasoma NLRP3), lo que se ha relacionado con la capacidad de estos animales para tolerar (y hacer de reservorio) de virus que en el hombre son muy virulentos (Ebola, MERS, COVID, etc.) Esto vuelve a sugerir que existen diferentes configuraciones de los inflammasomas de pirina /NLRP3 y que influyen en la resistencia frente a la infección y en la susceptibilidad a sufrir un síndrome de liberación de citocinas.

#### 2. Aspectos clínicos de la FMF

La FMF se caracteriza por brotes recurrentes y autolimitados de inflamación sistémica, que se manifiesta como: fiebre, serositis (lo cual puede incluir peritonitis, pleuritis o pericarditis), dolor torácico, abdomen agudo, artritis aséptica y eritema cutáneo. Otras manifestaciones menos frecuentes son: cefalea, trombosis, esplenomegalia o alteraciones cocleares. La complicación más importante de la FMF es la amiloidosis secundaria. Se trata de una enfermedad producida por el depósito crónico del reactante SAA a nivel sistémico (amiloido sérico A). La amiloidosis afecta principalmente al riñón, produciendo proteinuria y fracaso renal. Hay que señalar que el 2% de los pacientes cursa con inflamación subclínica y debuta directamente con amiloidosis y fracaso renal. Además, en la FMF se ha descrito un incremento del riesgo cardiovascular. Paradójicamente, se han publicado dos cohortes que muestran reducciones significativas de las tasas de cáncer, estandarizadas por edad, en el grupo de FMF, en comparación con la población general de sus respectivos países.

#### 3. Tratamiento de la FMF

El tratamiento de primera línea de la FMF es la colchicina. Es un fármaco capaz de bloquear al inflammasoma, oral, seguro (aunque con un margen terapéutico estrecho), eficaz y con amplia experiencia de uso. La colchicina logra que menos del 1% de los pacientes con buena adherencia al fármaco desarrolla la amiloidosis. Sin embargo, pueden aparecer efectos adversos que dificulten la tolerancia al tratamiento (más frecuente por diarrea). Por todo ello, es necesario comprobar la adherencia a la colchicina y considerar otras comorbilidades antes de considerar que el paciente es refractario.

Los inhibidores de IL-1 (anakinra, canakinumab) son el tratamiento de 2ª línea. Se trata de fármacos de uso parenteral, indicados cuando el paciente es refractario o intolerante a la colchicina. Son fármacos de reciente aprobación, con pocos ensayos clínicos que evalúen su eficacia a la hora de prevenir el desarrollo de amiloidosis a largo plazo. En la actualidad, no se recomienda el uso de anti-IL1 en monoterapia, y se debe mantener la colchicina a la dosis tolerada, siempre que sea posible. Adicionalmente, se está planteando el uso de anti-IL1 en otras dos situaciones: control de brotes agudos de FMF con alto riesgo de secuelas graves (pericarditis o artritis de la articulación de la cadera) o cuando predominan las manifestaciones musculoesqueléticas (ya que se relacionan con una respuesta pobre a la colchicina). El efecto adverso más relevante es la inmunosupresión, que supone un riesgo de reactivación de infecciones latentes, como la tuberculosis.

#### 4. Similitudes entre FMF y COVID

En la fisiopatología del síndrome de liberación de citocinas del COVID, encontramos una activación del inflammasoma, similar a lo que ocurre en la FMF. En el COVID, el inflammasoma NLRP3 parece ser el más relevante. Así, NLRP3 produce brotes inflamatorios potencialmente mortales, mientras que la pirina, en la FMF, genera episodios autolimitados. En este contexto, la colchicina ofrece mecanismos de acción que pueden interferir en la tormenta de citocinas: inhibe a los inflammasomas (incluido NLRP3); reduce la actividad de los neutrófilos, disminuye la síntesis de citocinas y reactantes de fase aguda; podría disminuir la trombosis asociada a la inflamación (reduce la agregación de neutrófilos con plaquetas).

En la Figura 2 se resumen los metaanálisis que compararon la colchicina, en términos de morbimortalidad, frente a un tratamiento estándar en el COVID. El tiempo de seguimiento oscila entre 6 y 30 días. La población estudiada, en la mayor parte de ensayos, fueron pacientes hospitalizados por COVID, con diagnóstico confirmado.