

Efectos de la Colchicina sobre los Biomarcadores Cardíacos e Inflamatorios y la Evolución Clínica en Pacientes con COVID-19

Los resultados del presente estudio clínico aleatorizado indican que el tratamiento con colchicina se asocia con mejoría estadísticamente significativa del tiempo hasta el deterioro clínico, en pacientes con COVID-19. En cambio, el tratamiento no se asocia con cambios significativos sobre los niveles de troponina cardíaca ultrasensible o de proteína C-reactiva. Los hallazgos deberán confirmarse en estudios futuros.



Fuente: JAMA Network Open 3(6):1-14

Título original: Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial

Autores: Devereux S y colaboradores

Institución: National and Kapodistrian University of Athens, Atenas, Grecia

Introducción

La infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome* [SARS]-CoV-2) se transformó en pandemia durante la primera cuarta parte de 2020. Los primeros estudios mostraron que la enfermedad por el nuevo coronavirus 2019 (COVID-19 por su sigla en inglés) se asocia con una respuesta inflamatoria pronunciada que compromete predominantemente el sistema respiratorio y promueve daño pulmonar agudo o síndrome de distrés respiratorio agudo, en algunos enfermos. En este escenario es razonable intentar el uso de agentes antiinflamatorios que no tengan los efectos adversos de los corticoides o los antiinflamatorios no esteroides (AINE). La colchicina es un fármaco clásicamente utilizado en pacientes con gota y ciertas enfermedades reumáticas; estudios recientes demostraron la eficacia y la seguridad de la colchicina en sujetos con enfermedad cardiovascular, incluidos pacientes con pericarditis. Los efectos antiinflamatorios de la colchicina dependen de mecanismos completamente diferentes, respecto de los de los corticoides y los AINE. Además, la colchicina inhibe la quimiotaxis y la actividad de los neutrófilos en respuesta al daño vascular, inhibe la señalización del inflammasoma y

disminuye la síntesis de interleuquina 1 beta y la interacción entre los neutrófilos y las plaquetas, de modo que suprime la agregación plaquetaria. Cuando se utiliza el esquema estándar de tratamiento (1.2 mg al inicio, seguidos de 0.6 mg cada hora durante 6 horas o hasta la aparición de manifestaciones gastrointestinales importantes), los efectos antiinflamatorios de la colchicina aparecen rápidamente. Estas características sugieren que la colchicina podría ser un agente antiinflamatorio útil para el tratamiento de pacientes con COVID-19. El objetivo del presente estudio clínico prospectivo, aleatorizado y multicéntrico - *Greek Study in the Effects of Colchicine in COVID-19 Complications Prevention* (GRECCO-19) - fue determinar la utilidad de la colchicina en términos de la evolución clínica de pacientes internados por COVID-19.

Pacientes y métodos

Los pacientes fueron aleatoriamente asignados al tratamiento estándar de la enfermedad según los protocolos locales, en función de la *National Public Health Organization*, y las guías del *European Centre for Disease Prevention and Control* (grupo control) o al tratamiento estándar más el agregado de colchicina. El reclutamiento se llevó a cabo en 16 hospitales de atención terciaria de Grecia. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, confirmada con prueba de reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa (RT-PCR por su sigla en inglés); los enfermos debían presentar hipertermia (37.5°C o más) y 2 o más de los siguientes signos y síntomas: tos sostenida, dolor de fauces, anosmia o ageusia, fatiga o cansancio y presión parcial de oxígeno arterial de menos de 95 mm Hg. Los pacientes asignados a tratamiento con colchicina recibieron una dosis de carga de 1.5 mg, seguida de 0.5 mg de colchicina 60 minutos más tarde, en ausencia de efectos gastrointestinales. En los enfermos tratados con azitromicina, sólo se indicó una dosis de carga de colchicina de 1 mg. La dosis de mantenimiento fue de 0.5 mg dos veces por día (o una vez por día en los pacientes de menos de 60 kg), hasta el alta o durante 21 días como máximo. Los enfermos fueron controlados clínicamente y con estudios de laboratorio, de manera regular. Los criterios principales de valoración fueron los niveles máximos de troponina cardíaca ultrasensible, el tiempo hasta la aparición de niveles de proteína C-reactiva (PCR) más de tres veces por encima del umbral de referencia y el deterioro del estado clínico en 2 puntos en una escala de 7 puntos. El porcentaje de pacientes que requirió asistencia ventilatoria mecánica, la mortalidad por cualquier causa y los efectos adversos fueron criterios secundarios de valoración.

Resultados

Fueron analizados 105 pacientes (61 hombres) con mediana de edad de 64 años (54 a 76). Un total de 50 pacientes (47.6%) fueron aleatorizados al grupo control, y 55 (52.4%) fueron tratados con colchicina.

La mediana del pico de los niveles de troponina cardíaca ultrasensible fue de 0.0112 (rango intercuartílico [RIC]: 0.0043 a 0.0093 ng/ml) en el grupo control, y de 0.008 (RIC: 0.004 a 0.0135) ng/ml en el grupo de colchicina ($p = 0.34$).

La mediana de los niveles máximos de PCR fue de 4.5 (RIC: 1.4 a 8.9) mg/dl y de 3.1 (0.8 a 9.8) mg/dl ($p = 0.73$), en el mismo orden. El índice del criterio clínico principal de valoración (deterioro clínico) fue de 14.0% en el grupo control (7 de 50 pacientes), en comparación con 1.8% (1 de 55 enfermos) en el grupo de colchicina (*odds ratio*: 0.11; intervalo de confianza del 95%: 0.01 a 0.96; $p = 0.02$).

La supervivencia promedio libre de eventos fue de 18.6 días en el grupo control, y de 20.7 días en el grupo de colchicina ($p = 0.03$; prueba de orden logarítmico). La incidencia de efectos adversos fue similar en los dos grupos, con excepción de la diarrea, más común entre los pacientes que recibieron colchicina (25 enfermos [45.5%], en comparación con 9 pacientes [18.0%] en el grupo control; $p = 0.003$).

Conclusión

En el presente estudio con 105 pacientes internados por COVID-19, el tratamiento con colchicina redujo el índice de deterioro clínico; además, el tiempo hasta el deterioro clínico fue más prolongado en los sujetos asignados a colchicina. Sin embargo, no se observaron diferencias entre los grupos en las variables bioquímicas de valoración. Cabe destacar que los pacientes que recibieron colchicina tuvieron un menor incremento de dímero-D, en comparación con los enfermos del grupo control.