



ACTUALIZACIÓN DEL USO DE COLCHICINA EN LA COVID -19

Dra. Maite Inthamoussu

Colchicina es un antiinflamatorio aprobado para el tratamiento o prevención de la gota y la fiebre mediterránea familiar, su mecanismo de acción es la inhibición de la polimerización de tubulina, así como los efectos sobre las proteínas de adhesión celular y las quimiocinas inflamatorias, también tiene efectos directos por las inhibición de las redes de señalización inflamatorias, efectos directos sobre la inhibición de la síntesis de TNF alfa y de IL 6, la migración de monocitos y la secreción de metaloproteínas de matriz.^[1]

Sobre su investigación y uso en el tratamiento de la Covid 19, en la página de internet *Clinicaltrials.gov*, hasta marzo del 2021, habían 30 ensayos clínicos registrados, de los cuales 4 ensayos se completaron. Solamente uno cuenta con resultados publicados.

COLCORONA es un ensayo clínico controlado, randomizado 1:1, doble ciego, que comparó colchicina (0,5 mg cada 12 horas primeros 3 días, seguido de 0,5 m al día por 27 días) versus placebo en 4488 pacientes mayores de 40 años no hospitalizados cursando COVID-19 (diagnóstico en las 24 horas antes de randomización) con al menos un criterio de alto riesgo de empeoramiento. Se destaca que la muestra calculada era de 6000 participantes para detectar una reducción de 25% del riesgo relativo con colchicina, con una potencia de 80% y un alfa de 0,05). La media de evolución de la enfermedad era de 5,3 días, con una edad media de 54,7 años, IMC medio de 30,0 kg/m², 19,9% diabéticos; sin diferencia significativa entre los grupos. La duración media del tratamiento fue de 26,6 días. La variable primaria compuesta ocurrió en 4,7% en el grupo colchicina versus 5,8% en el grupo placebo (OR 0,79; IC 95% [0,61-1,03]; p=0,08); tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas cuando se analizaron los componentes de la variable por separado. En relación a los efectos adversos, 4,9% del grupo colchicina versus 6,3% del grupo placebo presentaron efectos adversos serios (p=0,05); 2,9% en el grupo colchicina versus 4,1% del grupo placebo presentaron neumonía (p=0,02). Los efectos adversos adjudicados al fármaco en estudio fueron 24,2% en grupo colchicina versus 15,5% en grupo placebo.^[2]

GRECCO-19, un ensayo clínico randomizado 1:1, abierto, multicéntrico, comparó colchicina en dosis carga de 1,5 mg seguido de 0,5 mg 60 minutos después 2 veces al día hasta el alta o máximo 21 días versus tratamiento estándar en 105 pacientes hospitalizados por COVID-19 con fiebre mayor a 37,5°C y 2 o más de los siguientes criterios: tos, odinofagia, anosmia y/o ageusia, fatiga y presión parcial de oxígeno menor a 95 mmHg ventilando espontáneamente al aire. La variable primaria clínica constituyó el



tiempo hasta el deterioro clínico a las 3 semanas de la randomización o alta hospitalaria (reducción de 2 puntos en una escala de 7 puntos). La edad media era de 64 años, con un score medio de 3-4 (hospitalización sin o con requerimiento de oxigenoterapia). La mayoría de los pacientes recibieron cloroquina o hidroxiclороquina (98,1%) y azitromicina (92,4%). El tiempo de hospitalización medio fue de 12 días en el grupo colchicina versus 13 días en grupo control ($p=0,91$). La variable primaria ocurrió en 7 pacientes (14%) en el grupo control versus 1 paciente (1,8%) en el grupo colchicina ($p=0,02$) (OR 0,11, IC 95% [0,01-0,96], $p=0,046$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los efectos adversos, a excepción de diarrea que fue más frecuente en el grupo colchicina (45,5% *versus* 18%; $p=0,003$).^[3]

En la siguiente tabla se resumen los hallazgos de estos dos estudios, en conjunto con otros dos ensayos clínicos realizados en pacientes con COVID-19 moderado-severos (incluidos solamente en la tabla dado su n pequeño).

Tabla 1. Resumen de la evidencia de uso de colchicina en COVID-19.

Referencia	Intervención	Participantes	Variable primaria	Resultados variable primaria
COLCORONA ^[2]	Grupo colchicina: 0,5 mg cada 12 hs primeros 3 días, seguido de 0,5 m al día por 27 días Grupo control: placebo	Mayores de 40 años <u>no hospitalizados</u> cursando COVID-19 (diagnóstico en las 24 hs antes de randomización) con al menos un criterio de alto riesgo de empeoramiento	Muerte u hospitalización por COVID-19 en los 30 días luego de las randomización	<u>n=4488</u> 4,7% en el grupo colchicina versus 5,8% en el grupo placebo OR 0,79; IC 95% 0,61-1,03; $p=0,08$
GRECCO-19 ^[3]	Colchicina dosis carga 1,5 mg seguido de 0,5 mg 60 minutos después 2 veces al día hasta el alta o máximo 21 días versus tratamiento estándar	Pacientes <u>hospitalizados</u> por COVID-19 con fiebre mayor a 37,5°C y 2 o más de los siguientes criterios: tos, odinofagia, anosmia y/o ageusia, fatiga	Tiempo hasta el deterioro clínico a las 3 semanas de la randomización o alta hospitalaria	<u>n=105</u> 1,8% en el grupo colchicina versus 14% en el grupo control ($p=0,02$) OR 0,11, IC 95% 0,01-0,96, $p=0,046$



BOLETÍN FARMACOLÓGICO

		y presión parcial de oxígeno menor a 95 mmHg ventilando espontáneamente al aire		
Lopes M., et al. ^[4]	Grupo colchicina: 0,5 mg 3 veces al día por 5 días, seguidos de 0,5 mg 2 veces al día por 5 días Grupo control: tratamiento estándar Más azitromicina e hidroclorotiazida; metilprednisona si oxigenoterapia)	Pacientes hospitalizados por COVID-19 moderado-severo mayores a 18 años.	1) Tiempo hasta necesidad de oxigenoterapia 2) Duración de hospitalización 3) Necesidad y duración de internación en CTI 4) Mortalidad y sus causas	<u>n=38</u> 1) 3 días en grupo colchicina versus 7 días en grupo control (p=0,02) 2) 6 días en grupo colchicina versus 8,5 días en grupo control (p=0,03) 3) 1 paciente en cada grupo, sin diferencias significativas 4) Ningún paciente fallecido
Salehzadeh F., et al. ^[5]	Grupo colchicina: 1 mg al día por 6 días. Grupo control: placebo. Más hidroclorotiazida.	Pacientes hospitalizados por COVID-19 moderado-severo.	1) Duración de hospitalización 2) Sintomatología 3) Enfermedades coexistentes	<u>n=100</u> 1) 6,28 días en grupo colchicina versus 8,12 días en grupo control (p=0,001) 2 y 3) Sin diferencias significativas

Por último, recientemente se interrumpió el reclutamiento (comenzado en noviembre de 2020) en el brazo de colchicina del ensayo clínico "RECOVERY-19" dado que no se halló evidencia convincente de que continuar con el reclutamiento mostrara beneficio en la mortalidad. El análisis preliminar basado en el reporte de 2178 muertes entre 11.162 pacientes randomizados (94% tratados con corticoides), no mostró diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a los 28 días (20% colchicina versus 19% tratamiento estándar; RR 1,02; IC 95% [0,94-1,11]; p=0,63). ^[6]



Según la última actualización (enero 2021) de la Organización Panamericana de la Salud sobre las opciones terapéuticas para esta enfermedad, propone que colchicina podría reducir la mortalidad y probablemente el requerimiento de ventilación mecánica, aunque la evidencia es escasa e incierta y por ende es necesario continuar investigando.^[7]

En suma, la evidencia analizada no sustenta el uso de colchicina en pacientes con COVID-19.

Bibliografía

[1] Ficha técnica AEMPS. Colchicina Seid®. Revisado marzo 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/78947/FichaTecnica_78947.html.pdf

[2] Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. medRxiv. 1 de enero de 2021;2021.01.26.21250494.

[3] 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. Infect Dis.:14.

[4] Lopes MI, Bonjorno LP, Giannini MC, Amaral NB, Benatti MN, Rezek UC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: an interim analysis of a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial [Internet]. Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2020 ago [citado 15 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.08.06.20169573>

[5] Salehzadeh F, Pourfarzi F, Ataei S. The Impact of Colchicine on The COVID-19 Patients; A Clinical Trial Study [Internet]. In Review; 2020 sep [citado 15 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-69374/v1>

[6] RECOVERY trial closes recruitment to colchicine treatment for patients hospitalised with COVID-19. Marzo 2021. Disponible en: <https://www.recoverytrial.net/news/recovery-trial-closes-recruitment-to-colchicine-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19>

[7] Pan American Health Organization. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Enero 2021.

Volumen 12, No. 1

Abril 2021



BOLETÍN FARMACOLÓGICO

Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"