

| | |
|---------------------------------|--|
| Título | Resumen de evidencia: uso de colchicina en pacientes con enfermedad COVID-19 |
| Código de Identificación | ETES COVID Colchicina IH 040221 |
| Área Solicitante | COVID-19. Comité de Crisis en Salud Publica Keralty |
| Nombre | COVID-19. Comité de Crisis en Salud Publica Keralty |
| Fecha de Solicitud | 25-01-21 |
| Fecha de Respuesta | 26-01-21 |
| Fecha 1ª actualización | 04-02-21 |

Pregunta

¿Cuál es la evidencia sobre el uso de colchicina en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de COVID-19?

Metodología

Se realizó una revisión sistemática rápida de literatura (Manual de revisiones sistemáticas rápidas del Instituto Global de Excelencia Clínica 2019)

Nota aclaratoria en la metodología

Se realiza esta actualización para incluir un documento denominado “*Pre-print*” según indicaciones de la dirección del IGEC. La inclusión de documentos denominados “*Pre-print*” no hace parte de ningún manual metodológico para los distintos tipos de revisión de literatura, incluyendo los manuales de referencia desarrollados por la Colaboración Cochrane. Un “*Pre-print*” es una versión de un manuscrito científico depositado por los autores en un servidor público antes de la revisión por pares y en la mayoría de los casos, no ha sido aún aceptado en una revista científica.

El portal de internet que almacena y en este caso hace la divulgación del “*Pre-print*” en cuestión (<https://www.medrxiv.org/>) advierte a los lectores que: “*deben ser conscientes de que los autores no han finalizado los artículos disponibles en medRxiv; que pueden contener errores y entregar información que aún no ha sido aceptada o respaldada de ninguna manera por la comunidad científica o médica. La información de los Pre-print no debe ser usada para la orientación de la práctica clínica. También advierten a los periodistas y otras personas que informan sobre investigaciones médicas al público en general a que consideren esto al discutir el trabajo que aparece en los “Pre-prints” de medRxiv y enfatizar que aún no ha sido evaluado por la comunidad médica y que la información presentada puede ser errónea*”.

Términos de búsqueda

Colchicina; COVID-19; SARS-CoV-2

Tipos de estudio

Ensayo clínico; Metaanálisis; Ensayo controlado aleatorio; Revisiones; Revisión sistemática (filtro de búsqueda)

Fuentes de Información

National Library of Medicine (Pubmed.gov)

Periodo

Publicaciones realizadas entre el 1 de enero de 2020 y el 3 de febrero de 2021 (filtro de búsqueda)

Idioma

Inglés

Hallazgos

Se seleccionaron 6 de 29 artículos en los cuales se describe la acción antiinflamatoria de la colchicina mediada por rutas fisiopatológicas diferentes a las de los corticosteroides y los agentes antiinflamatorios no esteroideos. Por estas características, se sugiere que la colchicina podría combinar una acción antiinflamatoria con un perfil de seguridad aceptable, lo que ha llevado a generar la hipótesis de que podría ser una opción de tratamiento antiinflamatorio seguro y eficaz en pacientes con COVID-19. Dado que algunos agentes modificadores de la enfermedad como la colchicina se usan comúnmente para tratar a pacientes con enfermedades reumáticas/trastornos autoinmunes; en la actualidad, están bajo investigación como posibles terapias alternativas para COVID-19. Sin embargo, el papel de tales agentes como herramientas profilácticas aún no está claro. *La inclusión del más reciente documento "Pre-Print" no modifica los hallazgos ni conclusiones de esta revisión.*

Conclusión

No hay evidencia sólida basada en estudios de seguridad y eficacia sobre los beneficios clínicos de la colchicina en la prevención de la enfermedad, disminución de la gravedad o efectividad en el tratamiento de pacientes con COVID-19. Son más los interrogantes alrededor de su uso que las certezas de reales beneficios. Se desconoce la dosis óptima de colchicina para uso diario, incluso en condiciones bien establecidas como la gota. También se desconoce la duración de la terapia con colchicina para la infección por SARS-COV2. Se desconoce si un tratamiento más corto o más largo sería óptimo. Se desconoce el momento óptimo de inicio de la colchicina y las interacciones o eventos adversos relacionados con otras terapias en pacientes con COVID-19.

Estrategia de búsqueda

("colchicine"[MeSH Terms] OR "colchicine"[All Fields] OR "colchicin"[All Fields] OR "colchicines"[All Fields] OR "colchicine s"[All Fields]) AND ("sars cov 2"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields]) AND ("covid 19"[All Fields] OR "covid 19"[MeSH Terms] OR "covid 19 vaccines"[All Fields] OR "covid 19 vaccines"[MeSH Terms] OR "covid 19 serotherapy"[All Fields] OR "covid 19 serotherapy"[Supplementary Concept] OR "covid 19 nucleic acid testing"[All Fields] OR "covid 19 nucleic acid testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 serological testing"[All Fields] OR "covid 19 serological testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 testing"[All Fields] OR "covid 19 testing"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[MeSH Terms] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR (("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication]))

Referencias

- 1. Gendelman O**, Amital H, Bragazzi NL, Watad A, Chodick G. Continuous hydroxychloroquine or colchicine therapy does not prevent infection with SARS-CoV-2: Insights from a large healthcare database analysis. *Autoimmun Rev.* 2020 Jul;19(7):102566. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102566.
- 2. Deftereos SG**, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, et al. 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. *JAMA Netw open.* 2020 Jun;3(6):e2013136. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136.
- 3. Misra DP**, Gasparyan AY, Zimba O. Benefits and adverse effects of hydroxychloroquine, methotrexate and colchicine: searching for repurposable drug candidates. *Rheumatol Int.* 2020 Nov;40(11):1741-51. doi: 10.1007/s00296-020-04694-2.
- 4. Reyes AZ**, Hu KA, Teperman J, Wampler Muskardin TL, Tardif J-C, Shah B, et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine. *Ann Rheum Dis.* 2020 Dec;doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219174.
- 5. McEwan T**, Robinson PC. A systematic review of the infectious complications of colchicine and the use of colchicine to treat infections. *Semin Arthritis Rheum.* 2020 Dec;51(1):101-112. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.007.
- 6. 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* [Internet]. 2021;https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250494. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2021/01/27/2021.01.26.21250494.abstract>

Anexo 1. Tabla de evidencia artículos seleccionados

| Autor (Año) | Tipo de estudio | Objetivo | Resultados | Conclusión |
|---------------------------------|------------------------------|--|--|--|
| Gendelman [2020] ⁽¹⁾ | Observacional, retrospectivo | Investigar si un uso crónico inicial de medicamentos antiinflamatorios (colchicina) podría proporcionar un efecto potencialmente beneficioso para prevenir o, al menos parcialmente, mitigar la carga del SARS-CoV. | 14.520 pacientes tamizados para SARS-Cov-2. 1.317 [+] Ninguna diferencia en positividad al comparar si recibían no colchicina VO | Los hallazgos plantean dudas sobre el papel protector de la colchicina en la batalla contra la infección por SARS-CoV-2. |
| Defteros [2020] ⁽²⁾ | RCT | Evaluar el efecto del tratamiento con colchicina sobre los biomarcadores cardíacos e inflamatorios y los resultados clínicos en pacientes hospitalizados por coronavirus 2019 (COVID-19). Desenlace primario: nivel máximo de troponina cardíaca de alta sensibilidad; tiempo para que la proteína C reactiva alcance más de 3 veces el límite superior de referencia y tiempo hasta lograr mejoría en 2 puntos en escala de mejoría de 7 puntos | N=105 (55/50). RCT de etiqueta abierta. Intervención: 55 pacientes recibieron colchicina (dosis de carga de 1,5 mg seguida de 0,5 mg después de 60 min y dosis de mantenimiento de 0,5 mg dos veces al día) con tratamiento médico estándar hasta por 3 semanas. Los autores encontraron que aunque la evidencia bioquímica de lesión miocárdica entre los 2 grupos fue similar, los pacientes que recibieron colchicina tuvieron un deterioro clínico significativamente menor (1 paciente [1,8%] frente a 7 pacientes [14,0%] ; razón de posibilidades; 0,11; IC95%, 0,01 -0,96; p = 0,02). Este deterioro en el grupo de control se debió principalmente a la necesidad de ventilación mecánica. | En este ensayo clínico, los participantes que recibieron colchicina tuvieron una mejora estadísticamente significativa en el tiempo hasta el deterioro clínico en comparación con un grupo de control que no recibió colchicina. Sin embargo, la diferencia observada se basó en un estrecho margen de importancia clínica; por lo tanto, estas observaciones deben considerarse generadoras de hipótesis. La muy baja tasa de mortalidad (es decir, 5 de 105 pacientes [4,8%]) reflejan una población de estudio razonablemente sana en la que es probable que los niveles de troponina se encuentren en el rango de referencia. El estudio permitió el co-tratamiento (etiqueta abierta) con otros agentes en investigación; casi todos los pacientes recibieron hidroxiclороquina y azitromicina (103 [98,1%]), un tercio recibió lopinavir o ritonavir (34 [32,4%]), la mitad recibió tratamiento anticoagulante (57 [54,3%]) y ninguno recibió remdesivir. |
| Misra [2020] ⁽³⁾ | Revisión | Describir las posibles funciones terapéuticas de colchicina en pacientes con COVID-19 | 92 artículos incluidos en la revisión | En la actualidad, se está intentando reutilizar medicamentos anti-reumáticos antiguos para numerosas indicaciones. Los médicos deben ser conscientes de la propensión de estos medicamentos a causar efectos secundarios, como gastrointestinales con la colchicina. En vista del riesgo de eventos adversos, es esencial considerar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio antes de prescribir estos medicamentos para indicaciones más nuevas y sin licencia , teniendo especial cuidado en identificar poblaciones de alto riesgo, como aquellas con insuficiencia renal subyacente y evitar interacciones con la drogas. |
| Reyes [2020] ⁽⁴⁾ | Revisión | Describir el potencial efecto anti-inflamatorio y beneficios de la colchicina como terapia en los pacientes con COVID-19 | 74 artículos incluidos en la revisión | A menos que, y hasta que se obtengan pruebas de ensayos controlados con placebo, aleatorizados y adecuadamente diseñados, la hipótesis de los beneficios de la colchicina en la prevención del COVID-19 debe seguir siendo especulativa. Se desconoce la dosis óptima de colchicina para uso diario, incluso en condiciones bien establecidas como la gota. También se desconoce la duración de la terapia con colchicina para la infección por SARS-COV2. Se desconoce si un tratamiento más corto o más largo sería óptimo. El momento del inicio de la colchicina es incierto ; algunos estudios comienzan el tratamiento en el ámbito ambulatorio y otros en el ámbito hospitalario temprano. Dado el historial reciente de fracaso del tratamiento de COVID-19 severo con biológicos anti-IL-6 como tocilizumab, es probable que el entorno hospitalario severo no es la condición óptima para evaluar la eficacia de la colchicina |
| McEwan [2020] ⁽⁵⁾ | Revisión sistemática | Examinar sistemáticamente los eventos adversos infecciosos asociados con el uso de colchicina y el uso clínico de colchicina para enfermedades infecciosas. | 36 estudios incluidos en la revisión sistemática | Actualmente, falta evidencia clínica de que la colchicina tenga un papel en el tratamiento o manejo de enfermedades infecciosas. Los estudios preliminares han reportado un posible papel en el tratamiento de COVID-19, pero se necesitan resultados de más ensayos clínicos. No hay evidencia concluyente que sugiera que |

| | | | | |
|-------------------------------------|---|--|---|---|
| <p>Tardif [2021] ⁽⁶⁾</p> | <p>Documento Pre-print RCT</p> | <p>Evaluar los efectos de la colchicina sobre las complicaciones (incluida la hospitalización y la muerte) y su seguridad y tolerabilidad.</p> | <p>Un experimento aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Compara colchicina (0,5 mg dos veces al día durante los primeros 3 días y luego una vez al día durante 27 días contra placebo en una proporción de 1: 1 Incluyo hombres y mujeres ≥ 40 años con diagnóstico de infección por COVID-19 en las últimas 24 horas, pacientes ambulatorios (no hospitalizado actualmente o bajo consideración inmediata para hospitalización) y poseer al menos uno de los siguientes criterios de alto riesgo: 70 años o más de edad, obesidad (IMC ≥ 30 kg / m²), diabetes mellitus, hipertensión no controlada (presión arterial sistólica ≥ 150 mm Hg), enfermedad respiratoria conocida (incluyendo asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica), insuficiencia cardíaca conocida, enfermedad coronaria conocida, fiebre de $\geq 38,4^{\circ}\text{C}$ en las últimas 48 horas, disnea en el momento de la presentación, bicitopenia, pancitopenia o la combinación de recuento alto de neutrófilos y bajo nivel de linfocitos; La paciente posmenopáusica durante al menos 1 año o quirúrgicamente estéril, o está en edad fértil y está practicando al menos un método anticonceptivo y preferiblemente dos formas complementarias de anticoncepción durante todo el estudio y durante 30 días después de la finalización del estudio; El paciente debe poder y estar dispuesto a cumplir con los requisitos de este protocolo de estudio.</p> | <p>la colchicina está asociada con un mayor riesgo de infecciones, particularmente neumonía.</p> <p>“Entre los pacientes no hospitalizados y con formas leves de COVID-19, la colchicina podría reducir el riesgo de un resultado compuesto de mortalidad+hospitalización”</p> <p>En el análisis por intención de tratar, el desenlace compuesto no fue significativo tanto clínica como estadísticamente (Tabla 2 del estudio)</p> <p>La duración del seguimiento fue corta (30 días) para evaluar los efectos de síntomas persistentes del COVID-19.</p> <p>No se evaluaron los efectos del tratamiento a largo plazo con colchicina ni su interacción con anticoagulantes.</p> <p>El beneficio de la terapia con colchicina durante menos de 30 días tampoco se conoce del todo</p> <p>Los resultados se aplican a pacientes que tienen un diagnóstico comprobado de COVID-19 y tienen al menos uno de los factores de riesgo listados en la columna previa y no están hospitalizados en el momento del inicio del tratamiento (Formas muy leves de la enfermedad).</p> <p>La reducción del riesgo absoluto es bastante baja (1,4%) y el NNT para el resultado primario es de 70 al igual que para la hospitalización. Por otro lado, hubo más pacientes que desarrollaron embolia pulmonar en el grupo de colchicina (> riesgo de eventos adversos)</p> <p>Para el resultado primario $p = 0,0492$ (Chi-cuadrado corregido por Yates), los autores no mencionan qué prueba Chi-cuadrado utilizaron. La razón de probabilidades (OR) es una medida inadecuada para los ECA. En su lugar, se debe usar RR, y su límite superior de IC del 95% es 0,999. Agregar 1 paciente cambia drásticamente la conclusión.</p> <p>Se trata del predecible efecto antiinflamatorio de la colchicina. En este aspecto probablemente es mejor la dexametasona que ya ha demostrado su utilidad en COVID-19.</p> <p>No hay información sobre el tiempo de evolución de los síntomas entre los dos grupos. Esto puede dar lugar a grupos desiguales, en los que, por ejemplo, el grupo de intervención tuvo un mayor tiempo de sintomatología, recibiendo así un diagnóstico tardío con PCR, después del período en el que podrían evolucionar en peor condición, proporcionando luego un sesgo de selección diferencial y sesgo de supervivencia.</p> |
|-------------------------------------|---|--|---|---|