



Comité de Investigación y epidemiología.

COLCHICINA: de la mano del paradigma antiinflamatorio, la nueva protagonista versátil; abordando desde el riesgo Cardiovascular al COVID 19.

Enviado 17 de sept 2020



Dra. Carolina Chacon

La Colchicina es una droga antiinflamatoria muy antigua, mencionada en papiros que datan del 1500 AC como hierba medicinal e introducida en 1973 para el tratamiento de la gota aguda. Fue nada menos que Benjamin Franklin quien impulsó su uso dada la efectividad clínica percibida por él mismo cuando padeció una crisis de esta afección.

Como es sabido, su efecto antiinflamatorio es alcanzado a partir de su inhibición de la polimerización

microtubular en las células inflamatorias, reduciendo la quimiotaxis, adhesión, reclutamiento y degranulación de neutrófilos, monocitos y macrófagos.

En las células endoteliales, la colchicina inhibe la expresión de selectinas, llevando a un descenso en la adherencia de leucocitos al endotelio inflamado ¹.

Recientemente se ha descrito además otro mecanismo antiinflamatorio específico que involucra el bloqueo de la actividad del Inflamosoma NLRP3. Como

* Los autores son los únicos responsables de las opiniones que se expresan en sus textos, que no necesariamente reflejan la opinión ni la política de la Sociedad de Cardiología de Rosario.

consecuencia de esta inhibición la colchicina suprime la liberación de IL 1beta y la producción de IL 18. Esta última está presente en las placas ateroscleróticas y promueve la aterogénesis^{2, 3}. La exposición de los neutrófilos y monocitos a los cristales de colesterol disparan la activación del inflamosoma NLRP3, con liberación de citoquinas, aumento de proteína C reactiva, amiloide sérico A y expresión de factores procoagulantes^{4, 5}.

Como ha sido descrito, la participación de la inflamación en la aterogénesis y los procesos coronarios tanto crónicos como agudos es crucial y se ha convertido en el blanco de numerosos estudios que tienden a reducir eventos y mortalidad en pacientes con riesgo cardiovascular aumentado.

Su utilidad se había extendido hasta el momento también para el tratamiento de la Cirrosis Biliar Primaria, Fiebre Mediterránea Familiar, Amiloidosis, Sarcoidosis, Esclerodermia, Psoriasis, Vasculitis Necrotizante de Behcet, Fibrosis Pulmonar Idiopática y pericarditis. Fue en el año 2013 en que es publicado el primer

estudio de Colchicina, estudio LoDoCo, que mostró eficacia en el tratamiento de pacientes con enfermedad aterosclerótica (coronarios crónicos) por sobre tratamiento standard (532 pacientes, 0,5 mg Colchicina diarios vs placebo) con reducción importante y significativa de SCA paro cardíaco, ACV (HR 0.33, 95%CI 0.18 to 0.59)⁶.

El estudio COLCOT⁷ publicado a fines del año pasado posicionó a esta droga como opción costo-efectiva muy atractiva en la prevención de eventos cardiovasculares abordando la arista inflamatoria involucrada en la aterosclerosis y los eventos agudos.

Este estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, incluyó 4745 pacientes, que habían cursado un Infarto de Miocardio dentro de los 30 días previos, y se les asignó a recibir Colchicina (0,5 mg/día, una dosis baja) o placebo sobre el tratamiento standard implementado para esta patología.

La proporción de mujeres fue baja (19,2%) respecto a hombres con un promedio de 60 años y el 93% de los pacientes fue sometido a procedimiento percutáneo.

* Los autores son los únicos responsables de las opiniones que se expresan en sus textos, que no necesariamente reflejan la opinión ni la política de la Sociedad de Cardiología de Rosario.

No hubo diferencias significativas en el abandono de tratamiento entre grupos.

El seguimiento promedio de los pacientes fue de casi dos años (22.6 meses) y el punto final compuesto primario fue:

muerte cardiovascular, paro cardíaco resucitado, infarto de miocardio o stroke y hospitalización urgente por angina que lleva a revascularización. Este representó el 5.5% en el grupo Colchicina y 7,1% en el grupo placebo (HR 0.77; 95% CI, 0.61 a 0.96 P=0.02) con una reducción del riesgo relativo del 23% para Colchicina respecto a placebo estadísticamente significativa.

En el análisis de los componentes del punto final primario, el stroke y la hospitalización urgente por angina que requiere revascularización muestran ser las reducciones preponderantes.

En este estudio se analizaron en subgrupos de pacientes biomarcadores de inflamación, Proteína C reactiva altamente sensible (PCR) y Glóbulos Blancos (GB). El grupo de PCR fue pequeño (207 pacientes) y esto dificultó su evaluación, pero se observó una reducción del 10.1% en el grupo Colchicina respecto a placebo (porcentaje ajustado), no siendo evidente una reducción diferente en el conteo de

GB. Los eventos adversos y la seguridad de la droga fue evaluada no evidenciándose diferencias significativas en los eventos gastrointestinales excepto náuseas y neumonía.

El beneficio de un modulador de la inflamación sobre los eventos cardiovasculares había sido observado en el estudio CANTOS⁸ con Canakinumab (anticuerpo monoclonal de la interleukina 1B) pero con aumento de la mortalidad por infecciones y con una droga de mucho mayor costo.

Recientemente en el Congreso Europeo de Cardiología y reforzando el papel de la colchicina en la actividad inmunomoduladora vascular, se ha publicado el esperado estudio LoDoCo2. En este se incluyeron 5.552 pacientes con enfermedad coronaria crónica, a recibir 0,5 mg de colchicina al día o placebo sin dosis de carga (con un run-in previo para evaluar tolerancia) además de estar tratados con hipolipemiantes y antitrombóticos.

El punto final primario combinado fue: muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular

* Los autores son los únicos responsables de las opiniones que se expresan en sus textos, que no necesariamente reflejan la opinión ni la política de la Sociedad de Cardiología de Rosario.

isquémico o revascularización coronaria inducida por isquemia, en el cual se demostró una RRR del 31% a favor del grupo tratado con Colchicina (HR 0,69; IC 95% 0,57-0,83; p <0,001), Durante el análisis del punto final primario se observó un predominio en la reducción infarto de miocardio y la revascularización coronaria inducida por isquemia.

Llamativamente se observó un aumento en la incidencia de muerte por causas no cardiovasculares en el grupo colchicina.

No se presentaron efectos adversos graves en el seguimiento a 5 años, siendo la neutropenia y la toxicidad muscular raras en ambos grupos, también así en pacientes que recibían estatinas en dosis altas.

Es decir que en este estudio la Colchicina en dosis bajas redujo en un tercio los eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria crónica.

Varios estudios más han sido impulsados por el llamado paradigma antiinflamatorio e inmunomodulador de la Colchicina en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular asociados a DBT 9 Diabetes sin enfermedad coronaria (COLCOT T2D), prevención de arritmias

en cirugías torácicas (COP-AF) e incluso en enfermedad de chagas (COACH) y la lista continúa.

En el contexto de esta pandemia de COVID-19 que presenta una afectación vascular particular y que las formas severas se dan en el contexto de respuesta inflamatoria inadecuada (tormenta de citoquinas, síndrome de respuesta inmuno-trombótica asociada RITAC) se han desarrollado numerosos estudios que intentan modular esta respuesta inflamatoria que genera el SARS-COV2 a nivel sistémico, principalmente pulmonar y miocárdico para reducir a complicaciones y muerte (COLCORONA, COLCOVID ECLA- PHRI, GRECCO-19, COLHEART-19, COMBATCOVID 19, COL-COVID).

Recientemente ha sido publicado el primero de estos estudios finalizados GRECCO-19¹⁰. Este estudio fue multicéntrico realizado en Grecia, prospectivo, abierto; randomizó 105 pacientes a Colchicina vs placebo (1,5 mg dosis de carga + 0.5 a los 60 min con dosis de mantenimiento 0.5 mg/12 hs VO o por SNG) sobre el tratamiento standard en pacientes hospitalizados por COVID 19

* Los autores son los únicos responsables de las opiniones que se expresan en sus textos, que no necesariamente reflejan la opinión ni la política de la Sociedad de Cardiología de Rosario.

durante 3 semanas. Los puntos finales primarios comprendieron biomarcadores (pico de Troponina de alta sensibilidad, tiempo al mayor valor de PCR) y clínico: tiempo al deterioro en una escala de 7 puntos (World Health Organization R&D Blueprint Ordinal Clinical Scale) que van desde reasumir el paciente actividades normales hasta la muerte.

A pesar de que las pruebas bioquímicas en los marcadores biológicos no demostraron una diferencia significativa, respecto al pico de Troponina y aumento de PCR, se evidenció un menor deterioro clínico para el grupo Colchicina (1 paciente [1.8%] frente a 7 pacientes grupo control[14.0%]; odds ratio; 0.11; IC 95%, 0,01-0,96; P = 0,02). Este deterioro en el grupo de control fue impulsado principalmente por la necesidad de ventilación mecánica. Los eventos adversos fueron similares excepto por diarrea que fue mayor en el grupo Colchicina pero que no se encontró como evento limitante. En las exploraciones secundarias se evidenció una reducción significativa en los valores de Dímero D para el grupo Colchicina, lo que sugiere

una modulación de esta droga del medio protrombótico.

A pesar de que relación entre los efectos sobre marcadores biológicos y su relación con las manifestaciones clínicas no es tan clara como vimos en los estudios antes mencionados, la Colchicina es una droga ancestral con un amplio margen de seguridad y efectos adversos tolerables dosis-depedientes; que ha sido versátil y ha demostrado desde eficacia en la prevención cardiovascular secundaria hasta modulación de la respuesta al SARS-COV 2 en COVID 19, con un costo muy bajo respecto a otros tratamientos lo que la posiciona respecto a su aplicabilidad en distintos sistemas de salud y contextos socioeconómicos.

Como hemos visto, la Colchicina; esta droga ancestral, disponible, económica y versátil ; se presenta como una interesante opción en el manejo y modulación de la inflamación, proceso involucrado en múltiples patologías agudas y crónicas desde la enfermedad coronaria hasta infección por SARS COV 2. Debemos estar atentos a futuros estudios en curso que darán próximamente más respuestas a esta promisoriosa y redescubierta droga.

* Los autores son los únicos responsables de las opiniones que se expresan en sus textos, que no necesariamente reflejan la opinión ni la política de la Sociedad de Cardiología de Rosario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, et al. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest* 1995;96:994–1002.
- 2- Martínez GJ, Celermajer DS, Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis* 2018;269:262–71.
- 3- Buckley LF, Abbate A. Interleukin-1 blockade in cardiovascular diseases: a clinical update. *Eur Heart J* 2018;39:2063–9.
- 4- Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. Nlrp3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature* 2010;464:1357–61.
- 5- Kirii H, Niwa T, Yamada Y, et al. Lack of interleukin-1beta decreases the severity of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:656–60.
- 6- Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, et al. Low-Dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404–10.
- 7- Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019; 381:2497-2505.
- 8- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1119-1131
- 9- Devereos S, Giannopoulos G, Raisakis K, et al. Colchicine treatment for prevention of in-bare-metal-stent restenosis in diabetics. *J Am Coll Cardiol*. 2013;Epub ahead of print.
- 10- Devereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Network Open*. 2020;3(6):e2013136.