

Avances en el tratamiento con colchicina

JOSEP GUINDO¹, JAVIER BORJA², ANTONI MARTÍNEZ RUBIO¹ Y ARTURO RODRÍGUEZ DE LA SERNA³

RESUMEN

La colchicina es un fármaco que se ha empleado durante siglos para el tratamiento de la gota. Su mecanismo de acción es complejo, pero sobre todo tiene efectos antiinflamatorios y antifibróticos que le hacen potencialmente efectivo en múltiples procesos. En la presente revisión se hace una puesta al día sobre su utilidad clínica, enfatizando sus nuevas indicaciones en el campo cardiovascular (pericarditis y cardiopatía isquémica) y su posible papel en el tratamiento de la COVID-19.

Palabras clave: COVID-19. Pericarditis. Infarto de miocardio. Gota. Enfermedades autoinmunitarias.

ABSTRACT

Colchicine has been used for centuries for the treatment of gout. Its mechanism of action is complex, but mainly it has anti-inflammatory and antifibrotic effects that make it potentially effective on multiple processes. In this review we update on its clinical utility, emphasizing its new indications in the cardiovascular field (pericarditis and ischemic heart disease) and its possible role for the treatment of COVID-19. (DOLOR. 2021;36:206-15)

Key words: COVID 19. Pericarditis. Myocardial infarction. Gout. Autoimmune diseases.

Corresponding author: Josep Guindo, josepguindo@gmail.com

¹Servicio de Cardiología
Hospital Parc Taulí
Universitat Autònoma de Barcelona
Sabadell, Barcelona
²Especialista en Farmacología Clínica
Barcelona
³Práctica privada en Reumatología
Barcelona

Dirección para correspondencia:
Josep Guindo
E-mail: josepguindo@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La colchicina es un alcaloide que se extrae de la planta *Colchicum autumnale*. Sus indicaciones más conocidas son en el ataque agudo de gota y la profilaxis de dichos ataques debidos al inicio de un tratamiento con movilizadores del ácido úrico. A lo largo de los años, las aplicaciones clínicas de la colchicina se han extendido a una variedad de afecciones reumatológicas y cardiovasculares¹. Se está investigando la eficacia de la colchicina en la prevención de la fibrilación auricular posoperatoria (*Colchicine for the Prevention of Perioperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Thoracic Surgery*, NCT03310125)². Recientemente, la colchicina ha sido estudiada en pacientes con COVID-19 (véase más adelante).

MECANISMO DE ACCIÓN

La colchicina inhibe la polimerización y el ensamblaje de los microtúbulos³, que son proteínas que se forman mediante la polimerización de los dímeros α/β de la tubulina⁴. Los microtúbulos constituyen un elemento clave del citoesqueleto y participan en diversos procesos celulares, tales como el mantenimiento de la forma celular, el transporte intracelular, la secreción de citocinas y quimiocinas, la migración celular, la regulación de los canales iónicos y la división celular³.

En los procesos inflamatorios, los neutrófilos liberan elastasa, una serina proteinasa, que da lugar a la generación de trombina, el activador más potente de las plaquetas. Asimismo, los neutrófilos activados y otros leucocitos también se agregan directamente con las plaquetas para exacerbar la trombosis derivada del proceso inflamatorio⁴. Un mecanismo que contribuye a la trombosis en la inflamación es la liberación de α -defensina de los gránulos de los neutrófilos⁴. Estos parecen ser más sensibles a concentraciones bajas de colchicina que otras células. La explicación es que la colchicina es un sustrato para la glucoproteína P³ que, a su vez, actúa como bomba extrusora de fármacos, dependiente de energía⁴. La actividad de la glucoproteína P se halla disminuida en los neutrófilos y, por ello, las concentraciones de colchicina son mucho mayores en estos que en otros leucocitos⁴. En los neutrófilos, la colchicina inhibe la liberación de α -defensina, con lo que previene potencialmente la formación de trombos⁴. La colchicina también inhibe la expresión de las proteí-

nas E-selectina y S-selectina en los neutrófilos y en la superficie endotelial. Estas proteínas intervienen en la adhesión de los neutrófilos al endotelio⁴.

Otras acciones de la colchicina en los neutrófilos son, tal como describen Slobodnick et al.¹, la inhibición de moléculas de señalización intracelular (como tirosina cinasas y fosfolipasas), la inhibición de la quimiotaxis y de la liberación de enzimas lisosómicas liberadas durante la fagocitosis, así como la modulación de la deformabilidad de los neutrófilos y, consecuentemente, la supresión de la extravasación de estas células. Además, la colchicina inhibe la producción del anión superóxido en los neutrófilos e incrementa el monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) leucocitario, lo cual suprime la función de los neutrófilos.

A concentraciones supratrapéuticas y mediante sus efectos sobre los microtúbulos, la colchicina convierte las plaquetas, cuya forma normal es discoide, en estructuras irregulares redondeadas, e inhibe su activación al disminuir la entrada de calcio. Este mecanismo reduce *in vitro* la agregación plaqueta-plaqueta. En contraste, las dosis estándar de colchicina no reducen la agregación plaqueta-plaqueta, sino que disminuyen la agregación neutrófilo-plaqueta, lo que sugiere que la colchicina puede desempeñar un papel inhibitorio en la interfase inflamación/trombosis sin comprometer la función hemostática de las plaquetas. Además, la colchicina no ha demostrado inhibir la trombosis no relacionada con la inflamación⁴.

En el proceso inflamatorio tienen gran importancia los inflamomas, que son complejos proteicos localizados en el citoplasma de las células, que actúan como sensores y son mediadores del desarrollo de la inflamación⁵. Existen diferentes inflamomas, pero todos ellos están relacionados con el reconocimiento de patrones conservados de secuencias proteicas a través de los receptores tipo PPR, que son receptores que reconocen patógenos. Estos últimos se subdividen en cuatro categorías: los receptores tipo Toll (TLR), los receptores tipo RIG-I (*retinoic acid-inducible gene 1*), los receptores de hidratos de carbono tipo lectina (CLR) y los receptores tipo NOD (*nucleotide-binding oligomerization domain*). Estos últimos conforman un grupo especializado de proteínas intracelulares presentes en el citoplasma que se consideran esenciales para detectar patógenos e iniciar la respuesta inmunitaria innata⁵. Los inflamomas forman parte de la familia de receptores tipo NOD, que está formada por tres subfamilias: NOD, NLRC (*NOD-like receptor CARD domain containing*)

Tabla 1. Mecanismo de acción de la colchicina

Lugar de acción	Efecto
Neutrófilos	Inhibe la quimiotaxis y la liberación de enzimas lisosómicas liberadas durante la fagocitosis
	Inhibe la liberación de α -defensina, con lo que potencialmente previene la formación de trombos
	Inhibe la expresión de las proteínas E-selectina y S-selectina en los neutrófilos y en la superficie endotelial; estas proteínas intervienen en la adhesión de los neutrófilos al endotelio
	Inhibe las moléculas de señalización intracelular, tales como tirosina cinasas y fosfolipasas
	Modula la deformabilidad de los neutrófilos y, en consecuencia, suprime la extravasación de estas células
	Inhibe la producción del anión superóxido en los neutrófilos e incrementa el AMPc leucocitario, lo cual suprime la función de los neutrófilos
	Disminuye la agregación neutrófilo-plaqueta, lo que sugiere un papel inhibitor en la interfase inflamación/trombosis sin comprometer la función hemostática de las plaquetas
Inflamasoma	Inhibe la activación del inflamasoma NLRP3 y, en consecuencia, reduce la producción de IL-1 β , lo que a su vez previene la inducción de IL-6 y TNF
Otros	Efectos antifibrótico y cardioprotector

AMPc: monofosfato de adenosina cíclico; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral.

y NLRP (*NOD-like receptor Pyrin domain containing*), que es la que se relaciona con la formación de inflamasomas. Existen 14 diferentes tipos de NLRP. Los miembros de la familia NLRP responden a señales exógenas mediadas por PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*) o a señales endógenas mediadas por DAMP (*damage-associated molecular patterns* [también conocidas como alarminas]). Los componentes de los inflamasomas tipo NLRP, una vez activados, se ensamblan de acuerdo con un patrón determinado y forman un complejo que activa a la caspasa-1, que a su vez activa a los precursores de las interleucinas (IL) 1b, 18 y 33, favoreciendo

la secreción de estas citocinas hacia el espacio extracelular. Los componentes del inflamasoma NLRP3 son la proteína NLRP3, la proteína adaptadora ASC (*apoptosis-associated speck-like protein*) y una procaspasa-1⁵. La colchicina inhibe la activación del inflamasoma NLRP3 y, como consecuencia, reduce la producción de citocinas IL-1 β , lo que, a su vez, previene la inducción de IL-6 y de factor de necrosis tumoral (TNF)⁴. El mecanismo mediante el cual la colchicina inhibe la activación del inflamasoma NLRP3 es desconocido, pero podría estar relacionado con su acción sobre los microtúbulos³.

En la tabla 1 puede verse un resumen del mecanismo de acción de la colchicina.

La colchicina posee efectos antifibrótico y cardioprotector³.

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad oral de la colchicina es extremadamente variable (24-88%)^{1,6}. El $t_{\max}$ es de 1 hora, aunque el efecto antiinflamatorio máximo se alcanza a las 24-48 horas porque depende de la acumulación intraleucocitaria¹. En torno a un 40% se une a la albúmina¹ y el volumen de distribución es de 7 l/kg⁶. El 80% se metaboliza en el hígado por desacetilación y se elimina por la bilis, y el 20% restante es excretado por el riñón en forma activa, de modo que tanto la insuficiencia hepática como la insuficiencia renal pueden provocar acumulación y toxicidad⁷. La semivida de eliminación es de 20-40 horas⁶. La colchicina es sustrato de CYP3A4 y, como ya se ha mencionado, de la glucoproteína P⁷.

POSOLOGÍA

Las dosis de colchicina se establecen en función de la situación clínica. Las indicaciones tradicionales de la colchicina son el tratamiento de la gota (tanto del ataque agudo como en la profilaxis de ataques en pacientes tratados con fármacos reductores del ácido úrico), la artropatía por cristales de pirofosfato cálcico y la fiebre mediterránea familiar⁸. Con el transcurso de los años, las aplicaciones clínicas de la colchicina se han extendido a diversas afecciones, entre las que se encuentran la pericarditis aguda, la enfermedad de Behçet y el síndrome de Sweet^{1,8}.

En el tratamiento del ataque agudo de gota, una dosis de colchicina de 1,2 mg seguida de 0,6 mg

transcurrida 1 hora es tan efectiva como 1,2 mg y luego 0,6 mg/h durante 8 horas, y se asocia a menos reacciones adversas, especialmente de tipo gastrointestinal⁹. En la profilaxis de ataques en pacientes tratados con fármacos reductores del ácido úrico se recomienda una dosis de 0,5-0,6 mg, 1-2 veces al día, durante 6 meses.

En la artropatía por cristales de pirofosfato cálcico, a pesar de que es una indicación tradicional⁸, existe poca información sobre la actividad de la colchicina en el ataque agudo, pero parece menos eficaz que en la gota y su utilización no es recomendable¹⁰. En un grupo de edad en el que la comorbilidad es frecuentes y los posibles efectos secundarios digestivos, renales y cardiovasculares de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen un riesgo mayor, la utilización de glucocorticoides en dosis moderadas (20-30 mg de prednisona oral y a continuación dosis decrecientes para suspenderla en 5-7 días) suele ser muy eficaz. Para evitar recurrencias inmediatas puede ser oportuno acompañar este tratamiento con 0,5-1 mg/día de colchicina, que debe mantenerse un tiempo¹⁰. Tal como ocurre en el ataque agudo, la colchicina también parece menos eficaz que en la gota para la artritis inflamatoria crónica de los pacientes con artropatía por cristales de pirofosfato cálcico, en la que, sin embargo, puede intentarse a dosis de 0,5-1 mg/día¹⁰.

La dosis de colchicina en la fiebre mediterránea familiar es de 1,2-1,8 mg/día¹¹.

En la pericarditis aguda, la dosis de colchicina es de 0,5 mg una vez al día para pacientes <70 kg de peso y de 0,5 mg dos veces al día para pacientes ≥70 kg de peso), durante 3 meses¹².

REACCIONES ADVERSAS

Las más frecuentes e importantes son las alteraciones gastrointestinales, tales como dolor abdominal de tipo cólico, náuseas, vómitos y diarrea. Otras reacciones adversas consisten en miopatía con aumento de la creatina cinasa y, en ocasiones, alteraciones reversibles de los espermatozoides, con pérdida en su capacidad de penetración⁷.

CONTRAINDICACIONES¹³

La colchicina se halla contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al principio activo, así como a

alguno de los excipientes contenidos en la forma farmacéutica. También está contraindicada durante el embarazo, en caso de insuficiencia renal grave y en pacientes sometidos a hemodiálisis, con insuficiencia hepática grave, trastornos gastrointestinales graves, incluyendo úlcera gástrica, discrasias sanguíneas, y durante los 14 días posteriores a la utilización de inhibidores del CYP3A4 o de la glucoproteína P.

INTERACCIONES¹³

Se deben aumentar las precauciones cuando la colchicina se asocia con principios activos que son metabolizados o interaccionan con el sistema del citocromo P450, en particular con la isoenzima CYP3A4, o con la glucoproteína P. La toxicidad de la colchicina se incrementa al asociar el tratamiento con claritromicina, eritromicina o telitromicina, sustratos e inhibidores del CYP3A4, en particular en pacientes con alteraciones renales preexistentes. Otros inhibidores del CYP3A4, como itraconazol, ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir, pueden incrementar la toxicidad de la colchicina.

La colchicina se debe utilizar con precaución si se administra junto con ciclosporina, por el posible riesgo de incremento de la neurotoxicidad y la miotoxicidad.

La absorción de vitamina B12 puede verse alterada por la administración crónica o de altas dosis de colchicina. Los requerimientos vitamínicos pueden verse incrementados.

El uso concomitante de atorvastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, gemfibrozilo, fenofibrato, fenofibrato o bezafibrato (por ellos mismos asociados a miotoxicidad) puede potenciar la aparición de miopatías. Una vez interrumpido el tratamiento con colchicina, los síntomas suelen remitir en un plazo comprendido entre 1 semana y varios meses.

No debe simultanearse el tratamiento de colchicina con la ingestión de zumo de pomelo (que inhibe el CYP3A4), ya que puede incrementarse la toxicidad de la colchicina.

UTILIDAD CLÍNICA DE LA COLCHICINA

La colchicina proviene de una raíz tuberosa del colquico, muy venenosa, que ya aparece mencionada en papiros del 1500 a.C. como hierba medicinal, y fue introducida en 1973 para el tratamiento de la gota.

Tabla 2. Uso clínico de la colchicina

– Tratamiento del ataque agudo de gota
– Enfermedades dermatológicas
– Prevención de artritis en tratamiento hipouricemiante
– Sarcoidosis
– Pericarditis aguda y recurrente
– Condrocálcinos
– Enfermedad de Behçet
– Artritis reumatoide
– Artritis psoriásica
– Fiebre mediterránea familiar
– COVID-19

Desde entonces, su espectro terapéutico se ha ampliado considerablemente; aunque continúa siendo un tratamiento específico para los ataques agudos de gota, se ha mostrado útil para mejorar los brotes agudos en la condrocálcinos, así como para prevenir recurrencias en ambas, y también en la inflamación articular en la sarcoidosis. Es un tratamiento de elección en la fiebre mediterránea familiar y ha mostrado eficacia clínica en la enfermedad de Behçet. Aunque no existen ensayos clínicos que lo corroboren, se ha utilizado para tratar enfermedades fibrosantes, como la cirrosis hepática y la esclerodermia. Cuando la base fisiopatológica del proceso es una migración de los leucocitos, como en determinadas enfermedades dermatológicas y las manifestaciones cutáneas de algunas vasculitis, la colchicina ha demostrado eficacia clínica. Existe una amplia experiencia de práctica clínica como prevención de las complicaciones por fibrosis en la cirugía de hernia discal, y existen ensayos clínicos para indicaciones cardiovasculares específicas, como la pericarditis y otras. Finalmente, se ha valorado su eficacia en la prevención de las hospitalizaciones durante la pandemia de COVID-19 (Tabla 2).

Cuando parecía que habíamos llegado al agotamiento de su utilización clínica, surgen nuevas modalidades terapéuticas que amplían su caudal curativo.

TRATAMIENTO DEL ATAQUE AGUDO DE GOTA^{14,15}

La colchicina es el tratamiento de elección del ataque agudo de gota. Se utiliza por vía oral y la dosis

se puede repetir al cabo de una hora, de forma sucesiva, hasta que haya cedido el ataque, o aparezcan efectos adversos, generalmente de tipo gastrointestinal (diarrea); no se debe sobrepasarse una dosis total de 5-8 mg/día. Tanto el dolor como la inflamación suelen desaparecer en un plazo de 12 a 48 horas, pero el tratamiento debe mantenerse durante semanas o meses, sin riesgo especial de acumulación. Se puede utilizar como tratamiento de urgencia por vía intravenosa, pero no ha demostrado ser más eficaz y sí presentar más riesgos de toxicidad, especialmente por extravasación. En los pacientes que inician un tratamiento con hipouricemiantes, como el alopurinol, para evitar la presencia de nuevos ataques de gota, hasta que se haya logrado la normalización de la uricemia (pueden ser varios meses) se recomienda iniciar paralelamente el tratamiento profiláctico con colchicina.

CONDROCÁLCINOS^{16,17}

La colchicina se utiliza en el ataque agudo de artritis por depósito de cristales de pirofosfato cálcico (pseudogota) con la misma eficacia que en la gota, pero su principal indicación es en la prevención de ataques repetidos, en las personas ya diagnosticadas de condrocálcinos, en las que se utiliza a dosis de 0,5-1 mg de forma continuada.

SARCOIDOSIS^{18,19}

La colchicina utilizada a dosis de 1,5-3 mg/día puede mejorar los síntomas y acortar la duración de los ataques de artritis que ocurren en la sarcoidosis, y también puede ser eficaz en el tratamiento de los nódulos subcutáneos que pueden ocurrir en esta, así como en el lupus pernio. La eficacia varía de un paciente a otro y es impredecible.

ARTRITIS PSORIÁSICA Y ARTRITIS REUMATOIDE²⁰

En pacientes con brotes de artritis, tanto diagnosticados de artritis reumatoide como de artritis psoriásica, puede haber respuesta clínica cuando se usa colchicina a dosis de 2-3 mg/día, aunque esta respuesta es extraordinariamente variable, y no se recomienda de forma habitual. En general, cualquier ataque agudo

de artritis diferente de la gota puede tratarse con colchicina, con una respuesta positiva en alrededor del 5% de los pacientes.

Una situación especial es la que ocurre en la actualidad con la pandemia de COVID-19. La recomendación en pacientes adultos con enfermedades reumáticas sin COVID-19 que estén tomando colchicina es que deben seguir tomándola. Se conoce que puede aumentar la toxicidad de la colchicina en combinación con algunos antibióticos y antivirales que inhiben el citocromo P450.

ENFERMEDAD DE BEHÇET

Se ha propuesto el uso de colchicina en la forma mucocutánea de la enfermedad de Behçet. Existe un estudio abierto realizado en Japón, con 14 sujetos, para valorar la respuesta de ataques oculares con infliximab frente a este más colchicina, con un resultado estadísticamente valorable ($p < 0,05$)²¹.

Un estudio multicéntrico iraní, aleatorizado y controlado, con 169 pacientes, demostró una mejoría significativa en los parámetros del IBDDAM (*Iran Behçet's Disease Dynamic Activity Measure*) en el grupo tratado con colchicina, en comparación con el grupo que recibió placebo²².

Basándose en los resultados obtenidos con colchicina en cuanto a mejoría de las úlceras cutáneas y genitales en la enfermedad de Behçet, se ha propuesto de forma hipotética su utilización en el tratamiento de la aftosis vulgar recurrente²³.

FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

Se trata de un trastorno genético, en un gen de la pirina que regula la activación del inflammasoma, con carácter autosómico recesivo, que ocurre en la cuenca mediterránea, en especial entre la población semítica, sefardíes, armenios y árabes levantinos y turcos.

Suele aparecer en la infancia y la adolescencia, sin predilección por un sexo sobre el otro. Los síntomas incluyen crisis febriles autolimitadas, acompañadas de artritis y serositis, asociadas con eritema erisipeloides en los brazos y las piernas. Con los años, los pacientes pueden desarrollar amiloidosis.

Aunque el mecanismo exacto por el cual la colchicina actúa en esta enfermedad no está claro, los

mecanismos patogénicos señalan que, al igual que en la gota, altera la adhesión de moléculas, inhibe la quimiotaxis a través de la desestabilización de los microtúbulos y suprime la activación del NLRP3/caspasa-1.

Numerosos estudios han demostrado la utilidad de colchicina en esta enfermedad. Clínicamente se demuestra que su uso disminuye la frecuencia de los ataques febriles, siendo las dosis variables, según la respuesta de los pacientes, entre 1 y 3 mg/día. Un dato interesante es que su uso continuado disminuye la presencia de amiloidosis⁸.

ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS

La colchicina se ha descrito como un tratamiento eficaz y con pocos efectos adversos en numerosos procesos dermatológicos (Tabla 3). Sin embargo, la evidencia científica para esta utilización es limitada y de escaso nivel, basada fundamentalmente en descripciones de casos clínicos y series de casos.

La epidermólisis bullosa, enfermedad mucocutánea rara con presencia de anticuerpos contra el colágeno VII, ha sido tratada con colchicina desde 1989, cuando se describió el primer caso, en ocasiones asociada con prednisona, con buenos resultados clínicos y escasa toxicidad. En las vasculitis leucocitoclásticas, presentes clínicamente como púrpura palpable o petequias, en un ensayo controlado con 41 pacientes, no se han observado mejores efectos que con el tratamiento tópico; sin embargo, tres pacientes que recibieron colchicina, con buena respuesta clínica, presentaron recidivas al suspenderla²⁴.

El síndrome de Sweet o dermatosis neutrofílica se caracteriza por episodios febriles con múltiples dolores acompañados de placas eritematosas o edematosas, en general en relación con un episodio de hipersensibilidad. Un estudio que incluyó 90 pacientes, aunque de carácter retrospectivo, demostró mejoría en el 70% de los casos²⁵.

La urticaria crónica es en muchos casos un trastorno de poca gravedad, pero que produce un enorme trastorno en la calidad de vida, y con dificultad para encontrar un adecuado tratamiento, por lo que la utilización de colchicina, que ha demostrado eficacia en estudios retrospectivos, es siempre una posibilidad.

De igual forma, la estomatitis aftosa, basándose en los resultados de la colchicina en las úlceras de la

Tabla 3. Indicaciones de la colchicina en dermatología

– Epidermólisis bullosa
– Vasculitis leucocitoclástica
– Síndrome de Sweet
– Urticaria crónica
– Estomatitis aftosa recurrente
– Queratosis actínica

enfermedad de Behçet, ha sido objeto de estudios retrospectivos con utilización clínica de colchicina, con resultados no concluyentes a favor de esta. Lo mismo ocurrió en un estudio aleatorizado y doble ciego con 34 pacientes, en comparación con 5 mg de prednisona durante 3 meses²⁶.

Finalmente, la queratosis actínica, que en un 10% de los casos puede degenerar en un carcinoma cutáneo escamoso, ha sido objeto de dos ensayos clínicos para comparar un gel de colchicina frente a un gel de diclofenaco, o frente a placebo, y los resultados de eficacia no fueron significativos a favor del gel de colchicina, aunque en comparación con el gel de diclofenaco tuvo una mejor tolerancia²⁷.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Pericarditis

Basándose en los múltiples efectos farmacológicos de la colchicina, fundamentalmente como antiinflamatorio y antifibrótico, y en su eficacia demostrada en la prevención de las recurrencias de la poliserositis de la fiebre mediterránea familiar, a mediados de la década de 1980 iniciamos su administración en pacientes con pericarditis recurrentes y en 1987 publicamos el primer trabajo con tres pacientes (dos con pericarditis idiopática y uno con pericarditis secundaria a un lupus eritematoso diseminado), con resultados muy alentadores²⁸. En 1990 publicamos un estudio prospectivo abierto con nueve pacientes con pericarditis recurrente (que habían presentado previamente tres o más crisis de pericarditis) a los que tratamos con 1 mg/día de colchicina. Los resultados fueron, una vez más, muy favorables, ya que desde el inicio del tratamiento no observamos nuevas recurrencias en un seguimiento medio de 24,4 meses²⁹.

A partir de nuestros hallazgos, diferentes grupos de Israel, Francia e Italia realizaron nuevos estudios que confirmaban el potencial beneficio de la colchicina en el tratamiento de la pericarditis recurrente. En 1997 presentamos los resultados de la eficacia de colchicina a 10 años, en un estudio en el que incluimos 35 pacientes españoles y 16 de Israel^{30,31}, que habían tenido un total de 187 crisis, con un intervalo libre de síntomas entre crisis de 3,3 meses y que fueron tratados con 1-2 mg/día de colchicina. En los 2.333 pacientes-mes de seguimiento, el 60% de los pacientes quedaron completamente asintomáticos, y en el resto, las crisis fueron mejor toleradas y el intervalo libre de síntomas entre crisis se prolongó de 3,3 a 43,0 meses ($p < 0,0001$). Por otra parte, a pesar del largo tiempo de tratamiento (muchos pacientes se negaban a suspenderlo, a pesar de nuestro consejo), la colchicina fue muy bien tolerada, ocasionando efectos secundarios menores y transitorios (náuseas y diarrea)³⁰⁻³¹.

Aunque los numerosos estudios realizados sugerían claramente el beneficio de la colchicina en el tratamiento de la pericarditis recurrente, eran necesarios estudios más amplios, aleatorizados y a doble ciego para demostrarlo de forma inequívoca. En primer lugar se publicaron los estudios CORE (*Colchicine for REcurrent Pericarditis*)³² y CORP (*Colchicine for Recurrent Pericarditis*)^{33,34}, que demostraron que 0,5-1 mg/día de colchicina durante 6 meses era el tratamiento de primera elección de los pacientes con pericarditis recurrente. Y lo que es aún más importante, nuevos estudios han demostrado que la colchicina es útil también en los pacientes con pericarditis aguda. Los estudios COPE e ICAP^{35,36} demostraron que la colchicina a dosis baja (0,5-1 mg/día), asociada al tratamiento antiinflamatorio habitual con ácido acetilsalicílico, ibuprofeno u otros AINE, mejora la evolución de la pericarditis aguda y previene la aparición de recurrencias.

Finalmente, en diciembre de 2016 se publicó un metaanálisis de la base de datos Cochrane³⁷ que confirmó de manera inequívoca el papel beneficioso de la colchicina en los pacientes con pericarditis tanto aguda como recurrente, lo cual queda claramente reflejado en las actuales guías de la Sociedad Europea de Cardiología^{38,39}. Según estas guías, la colchicina a dosis de 0,5 mg/12 h (o 0,5 mg/día en pacientes de <70 kg o intolerantes) es una indicación de clase I con nivel de evidencia A en los pacientes con pericarditis aguda (administrada durante 3 meses) o recurrente (administrada durante 6 meses).

Cardiopatía isquémica

Es ampliamente conocido que la inflamación desempeña un papel determinante en la evolución de la arteriosclerosis coronaria y la aparición de los síndromes coronarios agudos. Por tal motivo, en los últimos años también se ha investigado el papel de la colchicina en estos pacientes.

En diciembre de 2019 se publicó el estudio COLCOT⁴⁰, en el que se incluyeron 4.745 pacientes con infarto agudo de miocardio que fueron aleatorizados para recibir colchicina (0,5 mg/día) o placebo dentro de los primeros 30 días desde el episodio agudo (media: 13,5 días), y que fueron seguidos durante una media de 22,6 meses. La colchicina redujo el objetivo primario del estudio (muerte de causa cardiovascular, muerte súbita recuperada, reinfarto, ictus o necesidad de revascularización) un 23% (5,5% con colchicina frente a 7,1% con placebo; $p = 0,02$).

Más recientemente se ha publicado el estudio LoDoCo2⁴¹, en el que se incluyeron 5.522 pacientes con cardiopatía isquémica crónica aleatorizados para recibir colchicina a dosis de 0,5 mg/día ($n = 2.762$) o placebo ($n = 2760$). Igual que en el estudio anterior, durante un seguimiento medio de 28,6 meses, el tratamiento con colchicina redujo el objetivo primario del estudio (muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio, ictus o necesidad de revascularización) un 23% (6,8% con colchicina frente a 9,6% con placebo; $p < 0,001$).

Aunque los resultados de estos dos amplios estudios son alentadores, existe cierta controversia y aún no se ha implementado su uso en las guías de práctica clínica.

NUEVAS PERSPECTIVAS DEL TRATAMIENTO CON COLCHICINA: COVID-19

Existen diversos estudios en marcha que están investigando el posible papel beneficioso de la colchicina en el tratamiento de los pacientes con COVID-19. Recientemente, los investigadores del Montreal Heart Institute han publicado los resultados preliminares del estudio COLCORONA (*Colchicine Coronavirus SARS-CoV2 Trial*)⁴², un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego, paralelo y controlado con placebo, en pacientes no hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 realizado mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en una muestra nasofaríngea. Debido a las restricciones existentes para realizar

dicho test de forma precoz durante la pandemia, se aceptó la inclusión de pacientes con un diagnóstico clínico consistente en síntomas clínicos compatibles con COVID-19 y, a la vez, convivencia con una persona con test nasofaríngeo positivo, y de pacientes sintomáticos diagnosticados mediante un algoritmo clínico sin una causa alternativa evidente. Otros criterios de inclusión fueron haber sido diagnosticado en las 24 horas anteriores a la entrada en el estudio, edad ≥ 40 años y presentar, además, alguno de los siguientes factores de riesgo: obesidad (índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²), hipertensión arterial mal controlada (presión sistólica ≥ 150 mmHg), antecedentes de enfermedad respiratoria (asma o bronquitis crónica), enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria), fiebre alta ($\geq 38,4$ °C), disnea o alteraciones en la analítica de sangre (bicitopenia, pancitopenia o la combinación de neutrofilia y linfocitopenia). La edad ≥ 70 años constituyó, por sí misma, un factor de riesgo. Para ser incluidas en el estudio, las mujeres debían estar utilizando un método de contracepción adecuado o no tener posibilidad de embarazo. Los pacientes que requieran ingreso hospitalario inmediato no entraron en el estudio. También se excluyeron los pacientes con enfermedad hepática grave, filtrado glomerular estimado < 30 ml/min/1,73 m², cáncer en tratamiento con quimioterapia, enfermedades neuromusculares o enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea crónica o malabsorción, tratamiento actual con colchicina o antecedente de hipersensibilidad a la colchicina.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir colchicina o placebo. La colchicina se utilizó por vía oral a dosis bajas: un comprimido de 0,5 mg cada 12 horas los primeros 3 días, seguido de 0,5 mg al día durante los siguientes 27 días, hasta completar 1 mes de tratamiento.

La variable principal de eficacia consistió en la variable combinada de muerte u hospitalización por COVID-19 en los 30 días siguientes a la aleatorización. Los objetivos secundarios consistieron en los componentes de la variable principal por separado y la necesidad de ventilación mecánica. El tamaño de la muestra se estimó en, aproximadamente, 6.000 pacientes (3.000 por grupo) para lo que se asumió que la variable principal se alcanzaría en el 7% de pacientes en el grupo placebo y en el 5,25% en el grupo colchicina (diferencia absoluta 1,75%), con un poder del 80% y un nivel de significación de 0,05 para un test bilateral. Los resultados de la variable principal se compararon mediante un test de la Ji al cuadrado y la odds ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se planificaron tres análisis

intermedios de la variable principal después de que se hubieran alcanzado el 25%, 50%, y 75% previstos de dicha variable. La interrupción prematura del ensayo se basó en el procedimiento de Lan-De Mets.

Los investigadores decidieron la interrupción prematura del ensayo después de que el 75% de los pacientes planificados hubieran completado los 30 días de seguimiento, debido a razones logísticas, personales y económicas. Debido a los dos análisis intermedios realizados, el análisis final de la variable principal se realizó con un nivel de significación de 0,049. El análisis se realizó por intención de tratar.

Se incluyeron 4.488 pacientes, de los cuales 2.235 fueron tratados con colchicina y 2.253 recibieron placebo. La variable principal se alcanzó en el 4,7% en el grupo tratado con colchicina y en el 5,8% en el grupo que recibió placebo (OR: 0,79; IC95%: 0,61-1,08; $p = 0,08$). Tampoco hubo diferencias significativas en lo que respecta a los objetivos secundarios.

En el análisis preespecificado en pacientes con COVID-19 confirmada por PCR se incluyeron 4.159 pacientes, de los cuales 2.075 recibieron colchicina y 2.084 recibieron placebo, y la variable principal se alcanzó en el 4,6% y el 6,0%, respectivamente (OR: 0,75; IC95%: 0,57-0,99; $p = 0,04$). Así mismo, el 4,5% y el 5,9% de los pacientes que recibieron colchicina y placebo, respectivamente, fueron hospitalizados por COVID-19 (OR: 0,75; IC95%: 0,57-0,99; $p = 0,04$). No se observaron diferencias significativas en mortalidad ni en necesidad de ventilación mecánica.

En lo que se refiere a la población válida para análisis de seguridad, es decir, aquellos pacientes que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio (2.195 en el grupo de colchicina y 2.217 en el grupo de placebo), se notificaron acontecimientos adversos graves en el 4,9% de los pacientes tratados con colchicina y en el 6,3% de los que recibieron placebo ($p = 0,05$). Se notificó neumonía en el 2,9% y el 4,1% de los pacientes que recibieron colchicina y placebo, respectivamente ($p = 0,02$). El porcentaje de pacientes que presentaron diarrea fue mayor en el grupo tratado con colchicina que en el grupo que recibió placebo: 13,7 y 7,3%, respectivamente ($p = 0,0001$).

De confirmarse los resultados, la colchicina podría constituir una aportación en la lucha contra la pandemia de COVID-19, dado que es un fármaco de muy bajo coste, que puede ofrecerse fácilmente a cualquier paciente en cualquier país del mundo y

posee una buena relación beneficio-riesgo a las dosis utilizadas en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky S. Colchicine: old and new. *Am J Med*. 2015;128:461-70.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42:373-498.
3. Leung YY, Huy LLY, Kraus VB. Colchicine — update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45:341-50.
4. Reyes AZ, Kelly AH, Teperman J, Muskard TLW, Tardif JC, Shah B, et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec 8; annrheumdis-2020-219174. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219174. Online ahead of print.
5. Montaña Estrada F, Vandergors TIF, Huerta EPR. ¿Qué son los inflamomas? El NLRP3 como ejemplo. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. 2017;60:42-9.
6. Chappay O, Schermann JM. Colchicine: recent data on pharmacokinetics and clinical pharmacology. *Rev Med Intern*. 1995;16:782-9.
7. Flórez J. Fármacos hipouricemiantes y antigotosos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, directores. *Farmacología humana*. 6.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 889-93.
8. Dasgeb B, Kornreich D, McGuinn K, Okon L, Brownell I, Sackett DL. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol*. 2018;178:350-6.
9. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016;388:2039-52.
10. Pascual Gómez E. Artropatías microcristalinas. En: Rozman C, Cardellach F, directores. *Farreras-Rozman. Medicina interna*. 19.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 988-1001.
11. Kastner DL. Familiar Mediterranean fever and other hereditary auto-inflammatory disease. En: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo JL, editores. *Harrison's Principles of internal medicine*. 20th ed. New York: McGraw Hill Education; 2018. p. 2610-14.
12. The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2015;36:2921-64.
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica colchicina seid 0,5 mg comprimidos. Agosto 2019. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78947/FT_78947.html
14. Rodríguez de la Serna A, Guindo J. Colchicina: nuevas perspectivas para una antigua droga. En: Rodríguez de la Serna A, Blanch J, Benito P, editores. *Temas actuales en reumatología*. Barcelona: Espaxs; 1992. p. 189-202.
15. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72: 879-95.
16. Rosenthal AK, Ryan LM. Nonpharmacology and pharmacology management of CPP crystal arthritis and BCP arthropathy and periarticular syndromes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40:343-56.
17. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Update on colchicine. 2017. *Rheumatology*. 2018;57:i4-i11.
18. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2153-65.
19. Wise RD. Clinical resolution of facial cutaneous sarcoidosis with systemic colchicine and topical corticosteroid ointment. *Compr Ther*. 2008;34:105-10.
20. Saldarriaga Rivera LM, Fernández Ávila D, Bautista Molano W, Jaramillo Arroyave D, Bautista Ramírez AJ, Díaz Maldonado A, et al. Recomendaciones sobre el manejo de pacientes adultos con enfermedades reumáticas en el contexto de la infección por SARS-CoV-2/ COVID-19. *Asociación Colombiana de Reumatología. Reumatol Clin* 2020;16:437-46.
21. Takeuchi M, Asukata Y, Kawagoe T, Ito N, Nishide T, Mizuki N. Infliximab monotherapy versus infliximab and colchicine combination therapy in patients with Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012;20:193-7.
22. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Tehrani Banihashemi A, Shahram F, Nadjli A, Shams H, et al. Colchicine versus placebo in Behçet's dis-

- ease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol*. 2009;19:542-9.
23. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine — update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Sem Arthritis Rheum*. 2015;45:341-50.
 24. Sais G, Vidaller A, Jucglà A. Colchicine in the treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Results of a prospective, randomized controlled trial. *Arch Dermatol*. 1995;131:1399-402.
 25. Amouri M, Masmoudi A, Ammar M, Boudaya S, Khabir A, Boudawara T, et al. Sweet's syndrome: a retrospective study of 90 cases from a tertiary care center. *Int J Dermatol*. 2016;55:1033-9.
 26. Pakfetrat A, Mansourian A, Momen-Heravi F, Delavarian Z, Momen-Beitollahi J, Khalilzadeh O, et al. Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis: A double-blind randomized clinical trial. *Clin Invest Med*. 2010;33:E189-95.
 27. Grimaître M, Etienne A, Fathi M, Piletta PA, Saurat JH. Topical colchicine therapy for actinic keratoses. *Dermatology*. 2000;200:346-8.
 28. Rodríguez de la Serna A, Guindo J, Martí V, Bayés de Luna A. Colchicine for recurrent pericarditis. *Lancet*. 1987;2:1517.
 29. Guindo J, Rodríguez de la Serna A, Ramió J, de Miguel Díaz MA, Subirana MT, Pérez Ayuso MJ, et al. Recurrent pericarditis: relief with colchicine. *Circulation*. 1990;82:1117-20.
 30. Guindo J, Adler Y, Spodick DH, Rodríguez de la Serna A, Shoenfeld Y, Daniel-Riesco C, et al. Colchicine for recurrent pericarditis: 51 patients followed up for 10 years. *Circulation*. 1997;96(Suppl 1):1-29.
 31. Adler Y, Finkelstein Y, Guindo J, Rodríguez de la Serna A, Shoenfeld Y, Bayés-Genís A, et al. Colchicine treatment for recurrent pericarditis. A decade of experience. *Circulation*. 1998;97:2183-5.
 32. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Pomari F, Moratti M, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (Colchicine for Recurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med*. 2005;165:1987-91.
 33. Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Belli R, Maestroni S, et al.; CORP (Colchicine for Recurrent Pericarditis) Investigators. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;155:409-14.
 34. Imazio M, Belli R, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Beqaraj F, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2014;383:2232-7.
 35. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Demichelis B, Pomari F, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute Pericarditis (COPE) trial. *Circulation*. 2005;112:2012-6.
 36. Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Maggiolini S, Beqaraj F, et al.; ICAP Investigators. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med*. 2013;369:1522-8.
 37. Alabed S, Cabello JB, Irving GJ, Qintar M, Burls A. Colchicine for pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):CD010652.
 38. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015;36:2921-64.
 39. Guindo J. Comments on the 2015 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases. A Report by the Spanish Society of Cardiology Guidelines Committee Working Group. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68:1068-74.
 40. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381:2497-505.
 41. Nidorf SM, Fiolet A, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1838-47.
 42. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Alie 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. Published Online May 27, 2021 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00222-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00222-8)