

## Colchicina para pacientes tratados en la comunidad con COVID-19 (COLCORONA): un ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego, adaptativo, controlado con placebo, multicéntrico.

Jean-Claude Tardif, Nadia Bouabdallaoui, Philippe L L'Allier, Daniel Gaudet, Binita Shah, Michael H Pillinger, Jose Lopez-Sendon, Protasio da Luz, Lucie Verret, Sylvia Audet, Jocelyn Dupuis, André Denault, Martin Pelletier, Philippe A Tessier, Sarah Samson, Denis Fortin, Jean-Daniel Tardif, David Busseuil, Elisabeth Goulet, Chantal Lacoste, Anick Dubois, Avni Y Joshi, David D Waters, Priscilla Hsue, Norman E Lepor, Frédéric Lesage, Nicolas Sainturet, Eve Roy-Clavel, Zohar Bassevitch, Andreas Orfanos, Gabriela Stamatescu, Jean C Grégoire, Lambert Busque, Christian Lavallée, Pierre-Olivier Héту, Jean-Sébastien Paquette, Spyridon G Deftereos, Sylvie Levesque, Mariève Cossette, Anna Nozza, Malorie Chabot-Blanchet, Marie-Pierre Dubé, Marie-Claude Guertin, Guy Boivin, para los investigadores de COLCORONA

**Montreal Heart Institute** (Prof J-C Tardif MD, N Bouabdallaoui MD, P L L'Allier MD, L Verret MSc, S Audet MSc, Prof J Dupuis MD, Prof A Denault MD, S Samson BSN, D Fortin BSN, J-D Tardif BSc, D Busseuil PhD, E Goulet RN, C Lacoste DEC, A Dubois PhD, Prof F Lesage PhD, J C Grégoire MD, Prof M-P Dubé PhD), **Ecogene-21** (D Gaudet MD), and **Department of Medicine** (D Gaudet), **Université de Montréal, Montreal, QC, Canada**; **New York University Grossman School of Medicine, New York, NY, USA** (B Shah MD, Prof M H Pillinger MD); **H La Paz, IdiPaz, UAM, Ciber-CV, Madrid, Spain** (Prof J Lopez-Sendon MD); **Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil** (Prof P da Luz MD); **Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Université Laval, Quebec City, QC, Canada** (M Pelletier PhD, P A Tessier PhD, G Boivin MD); **Mayo Clinic, Rochester, MN, USA** (Prof A Y Joshi MD); **San Francisco General Hospital, San Francisco, CA, USA** (Prof D D Waters MD, Prof P Hsue MD); **Cedars-Sinai Heart Institute, Geffen School of Medicine-UCLA, Los Angeles, CA, USA** (Prof N E Lepor MD); **Montréal Health Innovations Coordinating Center, Montreal, Canada** (N Sainturet PhD, E Roy-Clavel MSc, Z Bassevitch BSc, A Orfanos MBBS, G Stamatescu MD, S Levesque MSc, M Cossette MSc, A Nozza MSc, M Chabot-Blanchet MSc, M-C Guertin PhD); **Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada** (L Busque MD, C Lavallée MD); **Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, QC, Canada** (P-O Héту PhD); **Université Laval, Quebec City, QC, Canada** (J-S Paquette MD); and **Second Department of Cardiology, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece** (Prof S G Deftereos MD).

The Lancet, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00222-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00222-8), 27 de mayo, 2021.

### Resumen

**Antecedentes** La evidencia sugiere un papel para la inflamación excesiva en las complicaciones del COVID-19. La colchicina es un medicamento antiinflamatorio oral, beneficioso en gota, pericarditis y enfermedad coronaria. Nuestro objetivo fue investigar el efecto de colchicina en el resultado combinado de muerte o de ingreso hospitalario relacionado con COVID-19.

**Métodos** El presente estudio es un ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego, adaptativo, controlado con placebo y multicéntrico. El estudio se realizó en Brasil, Canadá, Grecia, Sudáfrica, España y Estados Unidos, y fue dirigido por el Montreal Heart Institute.

Los pacientes con COVID-19 diagnosticados por PCR o por criterios clínicos, que no estaban siendo tratados en el hospital, fueron elegibles, si tenían al menos 40 años y al menos una característica de alto riesgo. La lista de asignación al azar fue generada por computadora por un bioestadístico no enmascarado, y la asignación al azar enmascarada se centralizó y realizó electrónicamente a través de un sistema de respuesta web interactivo automatizado. La secuencia de asignación no estaba estratificada y se utilizó una proporción de 1: 1, con un esquema de bloqueo y tamaños de bloque de seis. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir colchicina administrada vía oral (0,5 mg dos veces al día, durante 3 días y luego una vez al día durante 27 días a partir de entonces) o placebo. La variable principal de eficacia fue la combinación de muerte o ingreso hospitalario por COVID-19.

El estado vital al final del estudio estaba disponible para el 97,9% de los pacientes. Los análisis se realizaron según el principio de intención de tratar. El ensayo COLCORONA está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT04322682) y ahora está cerrado para nuevos participantes.

**Hallazgos** La inscripción al ensayo comenzó el 23 de marzo de 2020 y se completó el 22 de diciembre de 2020. Un total de 4488 pacientes (53,9% mujeres; mediana de edad 54 · 0 años, IQR 47 · 0-61 · 0) se inscribieron y se asignaron al azar, 2235 pacientes a colchicina y 2253 a placebo.

El criterio de valoración principal ocurrió en 104 (4,7%) de 2235 pacientes en el grupo de colchicina y 131 (5 · 8%) de 2253 pacientes en el grupo de placebo (razón de probabilidades [OR] 0 · 79, 95 · 1% CI 0 · 61-1 · 03; p = 0 · 081).

Entre los 4159 pacientes con COVID-19 confirmado por PCR, el criterio de valoración principal ocurrió en 96 (4 · 6%) de 2075 pacientes en el grupo de colchicina y 126 (6 · 0%) de 2084 pacientes en el grupo de placebo (OR 0 · 75, 0 · 57-0 · 99; p = 0 · 042).

Se informaron eventos adversos graves en 108 (4,9%) de 2195 pacientes en el grupo de colchicina y 139 (6,3%) de 2217 pacientes en el grupo placebo (p = 0,051); se produjo neumonía en 63 (2,9%) de 2195 pacientes en el grupo de colchicina, y 92 (4 · 1%) de 2217 pacientes en el grupo de placebo (p = 0 · 021). Se informó diarrea en 300 (13 · 7%) de 2195 pacientes en el grupo de colchicina y 161 (7 · 3%) de 2217 pacientes en el grupo de placebo (p <0 · 0001).

**Interpretación** En pacientes tratados en la comunidad, incluidos aquellos sin una prueba de diagnóstico obligatoria, el efecto de la colchicina en los eventos clínicos relacionados con el COVID-19, no fue estadísticamente significativa.

Entre los pacientes con COVID-19 confirmado por PCR, la colchicina condujo a una tasa más baja del resultado combinado de muerte o de ingreso hospitalario, que el placebo.

Dada la ausencia de terapias administradas por vía oral para prevenir las complicaciones de COVID-19 en pacientes los tratados en la comunidad, y los beneficios de la colchicina en los pacientes con COVID-19 confirmado por PCR, este agente antiinflamatorio seguro y económico podría ser considerado para su uso en personas con riesgo de complicaciones.

A pesar de estas consideraciones, se recomienda la replicación de más estudios en otros de pacientes tratados en la comunidad con PCR positiva.

**Financiamiento** El Gobierno de Quebec, la Fundación Bill y Melinda Gates, National Heart, Lung, and Blood Institute of the US National Institutes of Health, Montreal Heart Institute Foundation, the NYU Grossman School of Medicine, Rudin Family Foundation, a filántropa Sophie Desmarais.

## Investigación en contexto

### Evidencia antes de este estudio

Se realizaron búsquedas en MEDLINE (PubMed), Embase y Cochrane Central para identificar estudios que investiguen el papel de la respuesta inflamatoria del huésped en las complicaciones del COVID-19 y ensayos controlados aleatorios (ECA) de agentes antiinflamatorios destinados a prevenir esta respuesta, desde el inicio hasta 12 de abril de 2021. Para maximizar la sensibilidad, también buscamos citas en Google Scholar, Scopus y Web of Science. Los términos de búsqueda incluían "COVID-19", "coronavirus", "inflamación", "tormenta inflamatoria", "citoquinas", "tormenta de citoquinas", "agentes antiinflamatorios", y "colchicina", ya sea por separado o en combinación.

El esteroide inhalado budesonida mostró, en el ensayo STOIC, de etiqueta abierta, reducir la necesidad de atención médica en los pacientes con COVID-19 temprano. Se observó la activación del inflamasoma NLRP3 por el SARS-CoV-2 en los tejidos pulmonares de los pacientes con COVID-19.

La prevención de las complicaciones del COVID-19 en un entorno ambulatorio idealmente requiere un medicamento clínicamente aprobado, administrado por vía oral y de bajo costo, dirigido al inflamasoma, con un perfil de seguridad conocido y favorable.

## Valor agregado de este estudio

Se han informado los posibles beneficios clínicos de la colchicina en estudios observacionales y en dos pequeños ECA (incluyendo GRECCO) de pacientes ingresados en el hospital con COVID-19. En nuestro ensayo COLCORONA, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado de 4488 pacientes no hospitalizados, incluidos los 327 (7%) sin una prueba de diagnóstico obligatoria, el efecto de la colchicina en los eventos clínicos relacionados con COVID-19 no fue estadísticamente significativo. Entre los 4159 (93%) pacientes con COVID-19 confirmado por PCR, la colchicina condujo a una tasa más baja del resultado compuesto de muerte o de ingreso hospitalario que el placebo.

## Implicaciones de toda la evidencia disponible

Dada la ausencia de terapias administradas por vía oral para prevenir las complicaciones del COVID-19 en pacientes tratados en la comunidad, la carga sobre los sistemas de salud causada por las admisiones hospitalarias, y el beneficio de la colchicina en los pacientes con COVID-19 confirmado por PCR, proponemos que la colchicina es un agente antiinflamatorio económico y seguro que podría considerarse para uso en personas con riesgo de complicaciones.

A pesar de estas consideraciones, se recomienda la replicación en otros estudios en pacientes que tengan pruebas de PCR positivas y que hayan sido tratados en la comunidad (como el ensayo PRINCIPLE).

Pruebas adicionales como AGILE-ACCORD podrían enriquecer nuestro arsenal terapéutico para prevenir las complicaciones relacionadas al COVID-19 en los pacientes ambulatorios.

## Introducción

La evidencia acumulada sugiere que algunos pacientes con COVID-19 tienen una inflamación excesiva.<sup>1</sup> El tratamiento de esta respuesta inflamatoria exagerada ha sido propugnado para abordar la necesidad inmediata de reducir el riesgo de complicaciones.<sup>1,2</sup> El esteroide dexametasona reduce la mortalidad en los pacientes ingresados en el hospital con COVID-19, pero solo si reciben ventilación mecánica u oxígeno suplementario.

En el ensayo STOIC,<sup>4</sup> el esteroide inhalado budesonida disminuyó el requerimiento de atención médica de urgencias en los pacientes con COVID-19 temprano. Además, el anticuerpo anti-receptor de interleucina (IL)-6, tocilizumab, reduce la probabilidad de progresión a ventilación mecánica en los pacientes ingresados y tratados en el hospital por neumonía COVID-19.<sup>5</sup> El antagonista del receptor de IL-1 anakinra también podría ser eficaz en algunos pacientes con COVID-19.<sup>6</sup>

El SARS-CoV, que está estrechamente relacionado con el virus SARS-CoV-2, responsable de COVID-19, se ha demostrado que activa el dominio pirina, que contiene el inflamosoma de la familia NLR (NLRP3).<sup>7</sup> La activación del inflamosoma NLRP3 por el SARS-CoV-2 se ha demostrado en los tejidos pulmonares de los pacientes con COVID-19.<sup>8</sup> Este complejo intracelular activa varias IL, que luego desencadenan una cascada inflamatoria. Dado que las concentraciones elevadas de IL-1 $\beta$  e IL-6 se asocian con los efectos clínicos adversos de los resultados del COVID-19,<sup>9,10</sup> el apuntar al inflamosoma NLRP3 (que es responsable de la maduración y secreción de IL-1 $\beta$ ) podría reducir las complicaciones relacionadas, en los pacientes con riesgo de activación de citocinas.

La prevención de las complicaciones de COVID-19 en un paciente en un entorno ambulatorio idealmente requiere de un medicamento clínicamente disponible, administrado por vía oral y económico, dirigido al inflamosoma, con un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable y conocida. La colchicina es un potente agente antiinflamatorio utilizado para tratar la gota, la pericarditis viral, la enfermedad coronaria y fiebre mediterránea familiar.<sup>11-14</sup>

El mecanismo de acción es a través de la inhibición de la polimerización de la tubulina, con efectos sobre el inflamosoma, las moléculas de adhesión celular y las quimiocinas inflamatorias.<sup>15-17</sup> En un modelo experimental de

síndrome de estrés respiratorio agudo, se demostró que la colchicina reduce la lesión pulmonar inflamatoria y la insuficiencia respiratoria, interfiriendo con la activación y el reclutamiento de leucocitos.<sup>18</sup>

También se han informado importantes beneficios clínicos de la colchicina en estudios observacionales y en dos ECA de pacientes ingresados en el hospital con COVID-19.<sup>19–22</sup>

Hicimos el ensayo COLchicina CORONAvirus SARS-CoV-2 (COLCORONA) en pacientes tratados en la comunidad con COVID-19, para establecer los efectos de la colchicina en las complicaciones, incluida la hospitalización y la muerte, así como su seguridad y tolerabilidad.

## Métodos

---

### Diseño del estudio

COLCORONA fue un ensayo de fase 3, aleatorizada, doble ciego, adaptativo, controlado con placebo, multicéntrico, iniciado por un investigador, que compara la colchicina administrada por vía oral (0.5 mg dos veces al día durante los primeros 3 días, y luego una vez por día durante 27 días a partir de entonces), con placebo en una proporción de 1: 1.

Hemos descrito la justificación del régimen de tratamiento (apéndice p 8). COLCORONA se hizo en 6 países (Brasil, Canadá, Grecia, Sudáfrica, España, y los Estados Unidos) y fue dirigido por el Instituto del Corazón de Montreal (Montreal, QC, Canadá). El protocolo de prueba fue diseñado por el comité directivo del estudio. El protocolo fue aprobado por la junta de revisión institucional en todos los centros involucrados de los 6 países que participaron en el ensayo (apéndice págs. 4-7). Todas las actividades de apoyo al estudio, incluidas la coordinación de los proyectos, la gestión de datos, el sitio de seguimiento, y el análisis y supervisión estadística, se realizaron en el Centro Coordinador de Innovaciones en Salud de Montreal (MHICC). El ensayo fue supervisado por una junta de monitoreo de seguridad de datos de expertos independientes.

### Población de prueba

Los pacientes eran elegibles si tenían al menos 40 años, con un diagnóstico de COVID-19 dentro de las 24 horas del enrolamiento, si no estaban siendo tratados actualmente en el hospital, ni se los consideraba en lo inmediato para un tratamiento hospitalario o internación, y si presentaban al menos uno de los siguientes criterios de alto riesgo: edad de 70 años o más, obesidad (índice de masa corporal de 30 kg / m<sup>2</sup> o más), diabetes, hipertensión no controlada (presión arterial sistólica  $\geq$ 150 mm Hg), enfermedad respiratoria conocida, insuficiencia cardíaca conocida, enfermedad coronaria conocida, fiebre de al menos 38.4 ° C en las últimas 48 horas, disnea en el momento de la presentación, bicitopenia, pancitopenia o la combinación de un recuento de neutrófilos altos y linfocitos bajos.

El diagnóstico de COVID-19 fue realizado por laboratorios que utilizan pruebas de PCR en una muestra de hisopado nasofaríngeo. Dadas las restricciones en las pruebas de laboratorio al principio de la pandemia, también se aceptó un diagnóstico por nexo epidemiológico, por vínculo con un miembro del hogar que tuviera un resultado positivo en un hisopado nasofaríngeo, para los pacientes con síntomas compatibles con COVID-19, o por un algoritmo clínico en un paciente sintomático sin una causa alternativa obvia, según las guías oficiales (apéndice p. 9).<sup>23</sup> Las mujeres en edad fértil debían practicar adecuadamente la anticoncepción.

Los pacientes fueron excluidos si presentaban enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea crónica o malabsorción, enfermedad neuromuscular progresiva preexistente, una tasa de filtración glomerular estimada de menos de 30 ml por minuto por 1.73 m<sup>2</sup>, enfermedad hepática grave, tratamiento actual con colchicina, quimioterapia actual para el cáncer o antecedentes de sensibilidad sustancial a la colchicina. Se proveen más detalles con respecto a los criterios de elegibilidad (apéndice).

Se obtuvo el consentimiento informado de forma electrónica, o en papel, de todos los pacientes antes de la inscripción, después de una visita de telemedicina, o en persona.

## **Aleatorización y enmascaramiento**

La asignación al azar enmascarada se centralizó y realizó electrónicamente a través de un sistema de respuesta web interactivo automatizado (IWRS). Los participantes fueron asignados al azar (1: 1) al tratamiento con colchicina o placebo, usando una secuencia de asignación que fue generada por computadora usando un esquema de bloqueo con tamaños de bloque de seis. La secuencia de asignación no se estratificó. Los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente por enfermeras a través del sistema IWRS, que proporcionó la botella para enviar a los pacientes. La lista de asignación al azar fue generada por computadora por un bioestadístico desenmascarado y fue subido a un sistema de respuesta web interactivo (Dacima). La base de datos fue una captura de datos electrónicos validada (eCRF) utilizando InForm 6.0 proporcionado por Oracle. El eCRF fue desarrollado por el MHICC, según sus procedimientos operativos estándar internos. Todos los usuarios de eCRF fueron capacitados para completar las guías, y la carga de datos fue realizada directamente por el personal del estudio, durante las llamadas telefónicas con los pacientes. Las actividades de limpieza de datos se realizaron de acuerdo el plan de gestión de datos del MHICC. Todo el personal involucrado, incluidos los investigadores del estudio, enfermeras y pacientes estaban enmascarados al tratamiento recibido.

## **Procedimientos**

Todos los pacientes recibieron 0·5 mg de colchicina por vía oral, administrados 2 veces al día durante los primeros 3 días, y luego una vez al día durante 27 días a partir de entonces, o un placebo equivalente. La medicación del estudio se entregó en la casa del paciente, dentro de las 4 horas posteriores a la inscripción. La medicación del estudio y el placebo correspondiente fueron proporcionados por Pharmascience (Montreal, Canadá), que no tuvo ningún papel en el diseño, en la realización del ensayo, en la preparación o revisión de este manuscrito.

Las evaluaciones clínicas se realizaron por teléfono a los 15 y 30 días después de la aleatorización para la evaluación de la aparición de cualquier criterio de valoración del ensayo, u otros eventos adversos.

## **Puntos finales**

La variable principal de eficacia fue una combinación de muerte o ingreso hospitalario debido a la infección por COVID-19, en los 30 días posteriores a la aleatorización. Los criterios de valoración secundarios fueron los componentes del resultado primario compuesto, y la necesidad de ventilación mecánica en los 30 días después de la aleatorización. Las neumonías, otros eventos adversos, y los eventos adversos no graves también fueron recogidos.

## **Análisis estadístico**

Suponiendo una tasa de eventos, del punto final primario, del 7% en el grupo placebo, estimamos que un tamaño de muestra de aproximadamente 6000 pacientes, asignados aleatoriamente a tratamiento, con 3000 pacientes en cada grupo de tratamiento, sería necesaria para detectar una reducción del riesgo relativo del 25% con la colchicina (correspondiente a una tasa de eventos de punto final primario de 5·25% con colchicina, para una diferencia absoluta de 1·75%), con una potencia del 80% y una prueba de dos lados con un nivel de significancia del 0·05. Dado que los análisis intermedios de eficacia se realizaron con el método conservador de Enfoque de O'Brien-Fleming, su impacto en la significancia final se consideró mínimo, y nos se realizó ajuste del tamaño de la muestra para los análisis intermedios.

Los análisis de eficacia se realizaron de acuerdo con el principio de intención de tratar. Se comparó el criterio de valoración principal entre los dos grupos de tratamiento utilizando una prueba  $\chi^2$ , y se proporcionó la razón de posibilidades (OR) junto con el IC del 95,1%.

Los criterios de valoración secundarios se analizaron de forma similar. Dadas las posibles limitaciones a la especificidad del diagnóstico de COVID-19 realizado sobre sobre criterios clínicos o epidemiológicos, un análisis de subgrupos preespecificado del punto final examinó a los pacientes que se inscribieron con una prueba de PCR positiva. El análisis de subgrupos preespecificados del criterio de valoración principal se realizó mediante modelos de regresión logística que incluyeron el grupo de tratamiento, el subgrupo, y la interacción tratamiento x subgrupo-factor.

La investigación de los criterios de valoración secundarios en los subgrupos se realizó como un análisis post-hoc. Un análisis del criterio de valoración principal, en subgrupos preespecificados, se realizó imputando un evento primario en pacientes sin eventos que no completaron el estudio (es decir, interrumpido antes del día 30 o para quienes no la información estaba disponible al final del estudio).

Se planearon 3 análisis de eficacia provisionales, al llegar al 25%, 50% y 75% de los eventos del criterio de valoración principal. La regla de detención preespecificada para la eficacia se basó en el procedimiento de Lan-DeMets con la función de gasto  $\alpha$  de O'Brien-Fleming, para determinar el nivel de significancia. La inutilidad fue evaluada calculando la potencia condicional bajo la alternativa original y juzgada al 15%. Los resultados de los análisis provisionales fueron revisados por un bioestadístico desenmascarado, y se proporcionaron solo al personal de la junta de monitoreo de datos y seguridad. Durante toda la duración del ensayo, el equipo de estudio, incluidos los bioestadísticos que redactaron el plan de análisis estadístico y que generaron los resultados finales, permanecieron enmascarados a la asignación del tratamiento.

Tras su revisión de los dos primeros resultados provisionales, la junta de seguimiento recomendó que el ensayo continúe según lo planeado (apéndice p 10). El 11 de diciembre de 2020, el presidente del comité directivo informó a la junta de seguimiento de datos y seguridad, que los investigadores habían decidido finalizar el estudio una vez que el 75% de los pacientes planificados fueron reclutados y hubieran completado el seguimiento de 30 días.

Esta decisión se tomó debido a una importante logística, personal y a cuestiones presupuestarias relacionadas con el mantenimiento del centro de llamadas del estudio central activo las 24 horas del día durante un periodo prolongado de tiempo, que se agravó por la incapacidad de modelar de manera confiable el tiempo adicional requerido para llegar al número objetivo de pacientes a través de las oleadas sucesivas de la pandemia. Para dar cuenta de los dos análisis intermedios que se realizaron, el nivel de significancia estadística final se calculó como 0.049, para el análisis final del criterio de valoración principal. No se hizo ninguna otra estadística para ajuste por sesgo. Todas las demás pruebas estadísticas fueron de dos caras y se realizaron al nivel de significancia de 0,05.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando SAS versión 9.4. No había un plan preespecificado para ajustar por las múltiples comparaciones entre los múltiples métodos utilizados para analizar el resultado primario y los criterios de valoración secundarios; los resultados de estos análisis se informan con estimaciones puntuales e IC del 95%, sin valores de p. Los IC del 95% no están ajustados para comparaciones múltiples e inferencias extraídas que no puedan ser reproducibles. El plan de análisis fue aprobado el 25 de noviembre de 2020. El ensayo COLCORONA está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT04322682).

### **Papel de la fuente de financiación**

El financiador del estudio no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, recopilación de datos, análisis de datos, interpretación de datos o redacción del informe.

## **Resultados**

---

La inscripción del ensayo comenzó el 23 de marzo del 2020 y fue completada el 22 de diciembre del 2020; la última visita del ensayo fue el 19 de enero del 2021. Un total de 4488 pacientes fueron asignado a colchicina (2235 pacientes) o placebo (2253 pacientes) y fueron seguidos durante 30 días. En el tiempo de bloqueo y desenmascaramiento de la base de datos el 20 de enero del 2021, el estado vital y el criterio de valoración primario estaban disponible para todos para excepto 93 (2 · 1%) de 4488 pacientes (**figura**).

Presentamos las características basales de los pacientes (**tabla 1**, apéndice p 12). Los pacientes se inscribieron una media de 5 · 3 días (DE 4 · 4) después del inicio de los síntomas de COVID-19.

La mediana de edad de los participantes fue 54 · 0 años (IQR 47 · 0–61 · 0), 53 · 9% de los pacientes eran mujeres, el índice de masa corporal medio fue de 30 · 0 kg por m<sup>2</sup> (DE 6 · 2), y 19 · 9% tenía diabetes. La duración media del tratamiento con la medicación de prueba fue de 26 · 2 días (DE 9 · 6).

Un evento de resultado principal ocurrió en 104 (4,7%) de 2235 pacientes en el grupo de colchicina, en comparación con 131 (5,8%) de 2253 pacientes en el grupo de placebo (**Tabla 2**). Los componentes del criterio de valoración principal incluyeron muerte e ingreso hospitalario debido a COVID-19, y para el criterio de valoración secundario de eficacia se incluyó la necesidad de ventilación mecánica.

Aunque no es un criterio de valoración preespecificado, la tasa de admisiones hospitalarias por cualquier causa fue 110 (4,9%) de 2235 pacientes en el grupo de colchicina y 138 (6,1%) de 2253 pacientes en el grupo de placebo (OR 0,79, IC del 95% 0,61–1,03;  $p = 0,078$ ).

En un análisis de sensibilidad preespecificado del punto final primario, contando los datos faltantes donde se produjo un evento imputado en todos los pacientes que estaban libres de eventos, y que no completaron el estudio (32 pacientes en el grupo colchicina y 49 pacientes en el grupo placebo), la tasa de los eventos del punto final primario fue de 136 (6,1%) de 2235 pacientes en el grupo de colchicina, y 180 (8,0%) de 2253 pacientes en el grupo de placebo (OR 0,75, 95% CI, 0,59–0,94;  $p = 0,013$ ).

En el análisis preespecificado de los 4159 pacientes con COVID-19 confirmado por PCR (apéndice p 13), el criterio de valoración principal se mostró en 96 (4,6%) de 2075 pacientes en el grupo de colchicina y 126 (6,0%) de 2084 en el grupo de placebo (**tabla 3**). Entre los pacientes con COVID-19 confirmado, los OR fueron 0,75 (IC del 95%: 0,57–0,99) para ingreso hospitalario por infección, y 0,56 (0,19–1,66) por muerte. Los criterios de valoración secundarios en este grupo de pacientes representaron un análisis post-hoc. El criterio de valoración secundario de eficacia de la necesidad de ventilación mecánica ocurrió en diez (0,5%) de 2075 pacientes en el grupo de colchicina, en comparación con 20 (1,0%) de 2084 pacientes en el grupo de placebo (**tabla 3**).

Aunque no es un criterio de valoración preespecificado, la tasa de ingreso por cualquier causa fue 101 (4,9%) de 2075 pacientes en el grupo de colchicina versus 132 (6,3%) de 2084 pacientes en el grupo de placebo (OR 0,76, IC del 95% 0,58–0,99;  $p = 0,040$ ).

Entre los pacientes con diabetes, el punto final principal ocurrió en 27 (6,1%) de los 444 pacientes en el grupo de colchicina y 43 (9,6%) de los 450 en el grupo placebo.

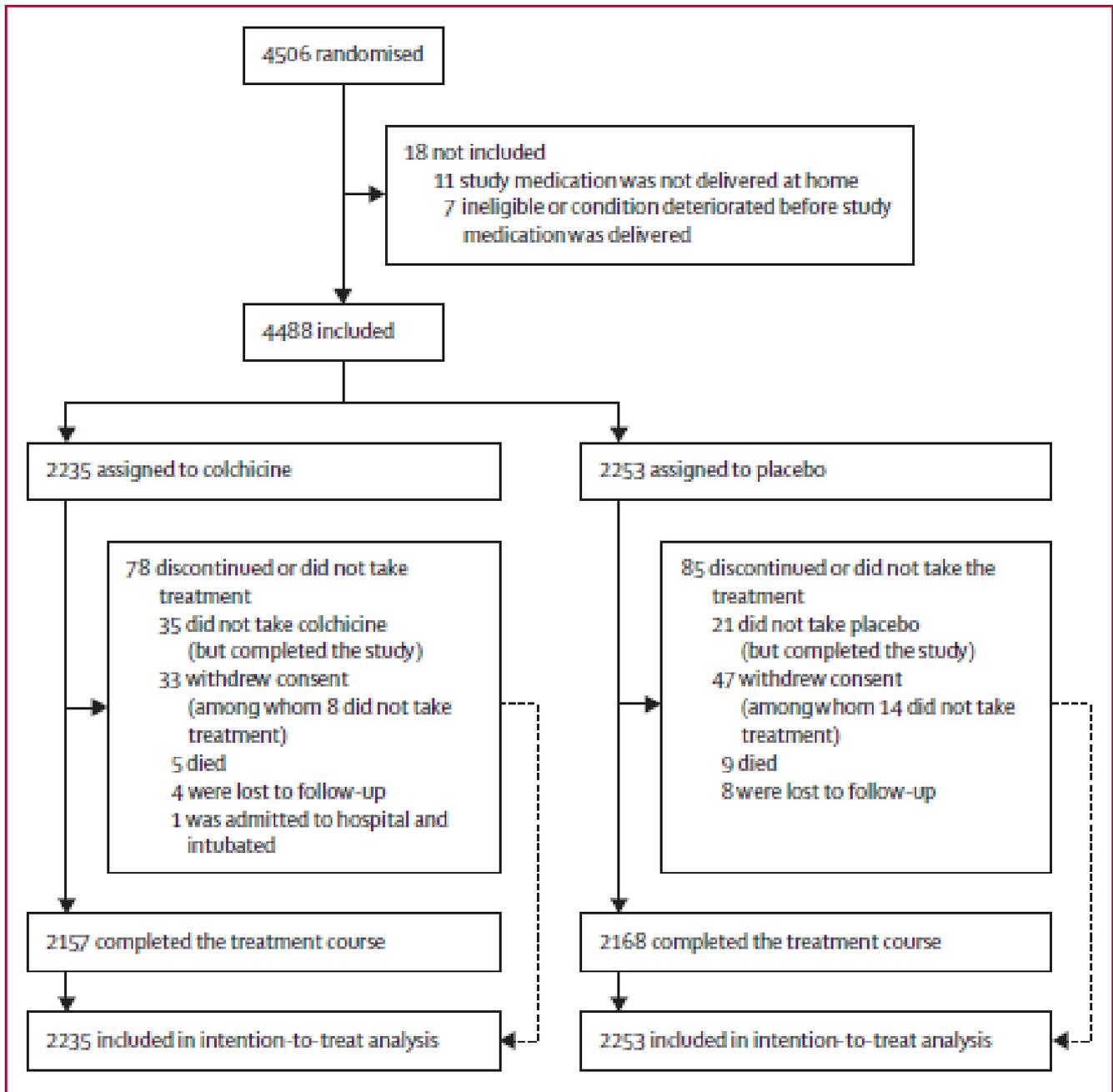
La tasa de eventos del criterio de valoración principal en hombres fue 58 (5,8%) de 997 en el grupo de colchicina, y 90 (8,4%) de 1070 en el grupo placebo, mientras que los valores correspondientes en mujeres fueron 46 (3,7%) de 1238 en el grupo de colchicina y 41 (3,5%) de 1183 en el grupo placebo (**tabla 4**).

La tasa de eventos primarios en el grupo placebo fue 126 (6,0%) de 2084 cuando el diagnóstico se realizó mediante PCR, y 5 (30%) de 169 cuando utilizaron criterios clínicos para el diagnóstico.

Los eventos adversos graves ocurrieron en el 4,9% de los pacientes del grupo de colchicina y 6,3% de los pacientes en el grupo de placebo (**tabla 5**), y la neumonía ocurrió en el 2,9% en el grupo de colchicina y 4,1% en el grupo de placebo.

Se diagnosticó embolia pulmonar en el 0,5% de los pacientes en el grupo de colchicina y 0,1% en el grupo de placebo (apéndice p 14). Estos émbolos pulmonares no condujeron a la necesidad de ventilación mecánica o a la muerte, y fueron todos considerados no relacionados con la medicación del estudio por el médico a cargo, y fueron incluidos como ingresos hospitalarios por COVID-19 en el análisis de la variable principal de eficacia. Se informó trombosis venosa profunda. La deshidratación fue informada en 3 (0,1%) de 2195 pacientes en el grupo de colchicina y seis (0,3%) de 2217 pacientes en el grupo placebo.

El porcentaje de eventos adversos que se consideró que estaban relacionado con la medicación del ensayo fue del 24,2% en el grupo de colchicina y 15,5% en el grupo de placebo (**tabla 5**). Al menos un evento adverso gastrointestinal emergente del tratamiento ocurrió en 524 (23,9%) de 2195 pacientes en el grupo de colchicina, en comparación con 328 (14,8%) de los 2217 pacientes del grupo placebo. La diarrea se informó en 300 (13,7%) de 2195 pacientes en el grupo de colchicina y 161 (7,3%) de 2217 pacientes en el grupo placebo.



**Figure: Trial profile**

Of a sample of 5536 patients screened in Canada, 775 (14%) patients were randomly assigned to treatment, because 2392 (43%) patients did not have at least one high-risk characteristic (which was an inclusion criterion) or met at least one exclusion criterion, and 2369 (43%) patients declined participation. Note that information on screened individuals is only available for those recruited in Canada.

	Colchicine (n=2235)	Placebo (n=2253)
Age (years), median (IQR)	53.0 (47.0-61.0)	54.0 (47.0-61.0)
Women	1238 (55.4%)	1183 (52.5%)
Men	997 (44.6%)	1070 (47.5%)
White*	2086 (93.3%)	2096 (93.2%)
Black	114 (5.1%)	119 (5.3%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean (SD)	30.0 (6.2)	30.0 (6.3)
Smoking	217 (9.7%)	212 (9.4%)
Hypertension	781 (34.9%)	848 (37.6%)
Diabetes	444 (19.9%)	450 (20.0%)
Respiratory disease	583 (26.1%)	605 (26.9%)
Prior MI	65 (2.9%)	72 (3.2%)
Prior heart failure	24 (1.1%)	18 (0.8%)
Concomitant medication use		
Hydroxychloroquine	12 (0.5%)	11 (0.5%)
Oral anticoagulant	48 (2.1%)	65 (2.9%)
Aspirin	195 (8.7%)	235 (10.4%)
Other platelet agents	32 (1.4%)	43 (1.9%)
Countries		
Canada	1817 (81.3%)	1830 (81.2%)
USA	244 (10.9%)	244 (10.8%)
Other countries	174 (7.8%)	179 (7.9%)

Data are n (%) unless otherwise specified. BMI=body-mass index. MI=myocardial infarction. \* Data on race were missing for some patients; the denominator in the placebo group was 2248.

**Table 1: Characteristics of the patients at randomisation in the intent-to-treat population**

	Colchicine (n=2235)	Placebo (n=2253)	Odds ratio (95% CI)*	p value
Primary composite endpoint	104 (4.7%)	131 (5.8%)	0.79 (0.61-1.03)	0.081
Components of primary endpoint				
Death	5 (0.2%)	9 (0.4%)	0.56 (0.19-1.67)	--
Hospitalisation for COVID-19	101 (4.5%)	128 (5.7%)	0.79 (0.60-1.03)	--
Secondary endpoint, mechanical ventilation	11 (0.5%)	21 (0.9%)	0.53 (0.25-1.09)	--

Data are n (%). \*Odds ratio (95-1% CI) for the primary composite endpoint.

**Table 2: Rates and odds ratios for major clinical outcomes in the intent-to-treat population**

	Colchicine (n=2075)	Placebo (n=2084)	Odds ratio (95% CI)	p value
Primary composite endpoint	96 (4.6%)	126 (6.0%)	0.75 (0.57-0.99)	0.042
Components of primary endpoint				
Death	5 (0.2%)	9 (0.4%)	0.56 (0.19-1.66)	..
Hospitalisation for COVID-19	93 (4.5%)	123 (5.9%)	0.75 (0.57-0.99)	..
Secondary endpoint mechanical ventilation	10 (0.5%)	20 (1.0%)	0.50 (0.23-1.07)	..

Data are n (%). Evaluation of the primary endpoint in the subgroup of patients with PCR-confirmed COVID-19 was prespecified and that of components of the primary endpoint and the secondary endpoints were done as post-hoc analyses.

**Table 3: Rates and odds ratios for major clinical outcomes in the subgroup of patients with PCR-confirmed COVID-19 in the intent-to-treat population**

	Colchicine	Placebo	Odds ratio (95% CI)
<b>PCR-confirmed COVID-19</b>			
Yes	96 (4.6%) of 2075	126 (6.0%) of 2084	0.75 (0.57-0.99)
No	8 (5.1%) of 158	5 (3.0%) of 169	1.75 (0.56-5.46)
<b>History of diabetes</b>			
Yes	27 (6.1%) of 444	43 (9.6%) of 450	0.61 (0.37-1.01)
No	77 (4.3%) of 1791	88 (4.9%) of 1803	0.88 (0.64-1.20)
<b>History of hypertension</b>			
Yes	48 (6.1%) of 781	64 (7.5%) of 848	0.80 (0.54-1.18)
No	56 (3.9%) of 1454	67 (4.8%) of 1405	0.80 (0.56-1.15)
<b>Smoking</b>			
Non-smoker	59 (4.6%) of 1279	71 (5.6%) of 1270	0.82 (0.57-1.16)
Previous smoker	38 (5.1%) of 738	56 (7.3%) of 770	0.69 (0.45-1.06)
Active smoker	7 (3.2%) of 217	4 (1.9%) of 212	1.73 (0.50-6.01)
<b>Age</b>			
≥70 years	18 (9.5%) of 190	27 (12.7%) of 213	0.72 (0.38-1.36)
<70 years	86 (4.2%) of 2045	104 (5.1%) of 2040	0.82 (0.61-1.09)
<b>Sex</b>			
Men	58 (5.8%) of 997	90 (8.4%) of 1070	0.67 (0.48-0.95)
Women	46 (3.7%) of 1238	41 (3.5%) of 1183	1.07 (0.70-1.65)
<b>Race</b>			
Black	3 (2.6%) of 114	6 (5.0%) of 119	0.51 (0.12-2.09)
Non-black	101 (4.8%) of 2121	125 (5.9%) of 2129	0.80 (0.61-1.05)
<b>Body-mass index</b>			
≥30 kg/m <sup>2</sup>	53 (5.2%) of 1012	70 (6.7%) of 1040	0.77 (0.53-1.11)
<30 kg/m <sup>2</sup>	50 (4.1%) of 1216	61 (5.1%) of 1205	0.80 (0.55-1.18)
<b>Respiratory disease</b>			
Yes	35 (6.0%) of 583	48 (7.9%) of 605	0.74 (0.47-1.16)
No	69 (4.2%) of 1652	83 (5.0%) of 1647	0.82 (0.59-1.14)
<b>Cardiovascular disease</b>			
Yes	6 (5.0%) of 119	11 (9.0%) of 122	0.54 (0.19-1.50)
No	98 (4.6%) of 2116	120 (5.6%) of 2131	0.81 (0.62-1.07)
<b>Use of ACEi or ARB</b>			
Yes	37 (6.1%) of 602	53 (7.8%) of 676	0.77 (0.50-1.19)
No	67 (4.1%) of 1633	78 (4.9%) of 1577	0.82 (0.59-1.15)

Data are n (%) of N. ACEi=angiotensin-converting enzyme inhibitor. ARB=angiotensin-receptor blocker.

**Table 4: Primary-efficacy composite endpoint in prespecified subgroups of the intent-to-treat population**

	Colchicine (n=2195)	Placebo (n=2217)
Death	5 (0.2%)	9 (0.4%)
Any SAE	108 (4.9%)	139 (6.3%)
Pneumonia SAE	63 (2.9%)	92 (4.1%)
Pulmonary embolism	11 (0.5%)	2 (0.1%)
Deep venous thrombosis	0	0
Myocardial infarction	0	1 (<0.1%)
Dehydration SAE	3 (0.1%)	6 (0.3%)
Any related AE	532 (24.2%)	344 (15.5%)
Gastrointestinal AE	524 (23.9%)	328 (14.8%)
Gastrointestinal SAE	6 (0.3%)	3 (0.1%)
Diarrhoea AE	300 (13.7%)	161 (7.3%)
Nausea AE	43 (2.0%)	47 (2.1%)
Gastrointestinal haemorrhage AE	1 (<0.1%)	0
Rash AE	4 (0.2%)	13 (0.6%)

Data are n (%). The safety population refers to the patients who took at least one dose of trial medication. AE=adverse event. SAE=serious adverse event. NA=not applicable.

**Table 5: Proportions of patients with adverse events in the safety population**

## Discusión

En COLCORONA, el riesgo del criterio de valoración primario compuesto de eficacia de muerte o ingreso hospitalario debido a la infección por COVID-19 en los 30 días siguientes a la asignación al azar no fue menor de una forma estadísticamente significativo, entre los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir colchicina, que en los que recibieron placebo.

Debido a la escasez de reactivos para las pruebas de PCR y la restricción en el uso de tales pruebas al principio de la pandemia, diagnóstico de probable COVID-19 a través de un vínculo epidemiológico o de síntomas compatibles fue inicialmente permitido en el estudio. Estos pacientes tenían una tasa de eventos primarios que fue la mitad (3%) de la observada en aquellos con diagnóstico confirmado por prueba de PCR (6%).

Cuando se consideró los pacientes que tenían un diagnóstico confirmado de COVID-19, el beneficio de la colchicina en el criterio de valoración principal de eficacia fue más marcado y estadísticamente significativo. La reducción del riesgo relativo que observamos era similar al planeado en el cálculo del tamaño de la muestra. El tratamiento con colchicina se asoció con efectos concordantes en los ingresos hospitalarios, uso de ventilación mecánica y muertes en los pacientes con un diagnóstico de COVID-19 confirmado por prueba de PCR.

El efecto de la colchicina sobre el criterio de valoración principal fue consistente en todos los subgrupos de pacientes sobre la base de diversas características clínicas. Aunque los beneficios de la colchicina parecieron ser más marcados en los pacientes con diabetes y en los hombres, no hubo una heterogeneidad estadísticamente significativa en los resultados. Porque las tasas de eventos fueron mayores en los pacientes con estas características, el efecto de la colchicina podría haber sido más fácilmente detectable.

La diabetes es un estado proinflamatorio, que podría explicar el mayor riesgo de complicaciones del COVID-19 en los pacientes con diabetes, que en los que no la tienen.

A pesar del vínculo entre peso, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2, los efectos de la colchicina no difirieron si el índice de masa corporal era mayor o menor que 30 kg por m<sup>2</sup>.

Existen diferencias relacionadas con el sexo en la respuesta inmunidad contra el SARS-CoV-2. Los hombres tienen mayores concentraciones plasmáticas de IL-18 e IL-8, mientras que las mujeres tienen una activación más fuerte de las células T.<sup>24</sup> Estas diferencias podrían explicar al menos en parte la aparente disparidad en la respuesta a la colchicina en COVID-19.

Cabe destacar que el uso concomitante de un inhibidor del sistema renina-angiotensina no parecen modificar la respuesta clínica a la colchicina.

Los eventos adversos más comunes que observamos eran gastrointestinales. La diarrea fue informada por 13,7% de los pacientes en el grupo de colchicina y 7,3% en el grupo placebo. Se informó deshidratación en 3 (0,1%) pacientes en el grupo de colchicina y 6 (0,3%) pacientes en el grupo de placebo.

Los efectos adversos del COVID-19 son numerosos y pueden afectar entre otros, los pulmones, el corazón y el cerebro. La seriedad de la enfermedad se refleja en la alta incidencia de graves eventos adversos en pacientes del grupo placebo en el ensayo COLCORONA. El número de pacientes con algún evento adverso grave fue menor en el grupo de colchicina que en el grupo de placebo, lo que podría reflejar los beneficios de la reducción de la inflamación sistémica en esta enfermedad. La neumonía se informó con menos frecuencia en los pacientes del grupo de colchicina que los del grupo placebo. Esto es concordante con la reducción estadísticamente significativa de los ingresos hospitalarios en los pacientes con COVID-19 confirmado tratado con colchicina, y el número numéricamente más bajo de pacientes que requirieron ventilación mecánica, aunque esto no fue significativo.

Nuestros resultados están respaldados por los resultados de 2 ensayos clínicos que muestran reducciones en la necesidad de suplementación de oxígeno, en la duración del tratamiento hospitalario, y en el deterioro del estado clínico.<sup>19,20</sup>

Se ha demostrado previamente que la colchicina reduce la lesión pulmonar aguda en un modelo experimental de síndrome de dificultad respiratoria aguda.<sup>18</sup> El riesgo de neumonitis inflamatoria viral, por lo tanto, la colchicina parece reducirlo en los pacientes con COVID-19. De manera tranquilizadora, no hubo evidencia de un mayor riesgo de neumonía bacteriana en COLCORONA.

El número de casos notificados de embolia pulmonar fue mayor en los pacientes del grupo de colchicina que en pacientes del grupo placebo en COLCORONA. Se incluyeron 13 casos de embolia pulmonar en el análisis del criterio de valoración principal compuesto como admisión hospitalaria por COVID-19. A pesar de este aparente desequilibrio, el número de ingresos hospitalarios, el uso de ventilación mecánica, y las muertes fueron numéricamente menores en el grupo de colchicina que en el grupo de placebo.

Además, la embolia pulmonar no condujo a la necesidad de ventilación mecánica o hasta la muerte en estos 13 pacientes. Por el contrario, no hubo desequilibrio en otros eventos tromboticos o embólicos informados, tales como trombosis venosa profunda o infarto de miocardio. Una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorios, involucrando a más de 10.000 pacientes con enfermedad coronaria seguido durante aproximadamente 2 años, no ha mostrado una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de embolias pulmonares o trombosis venosa profunda entre los grupos de colchicina y placebo.<sup>25</sup> Además, una significativa reducción de la concentración de dímero D, un biomarcador plasmático utilizado para la investigación diagnóstica de la embolia pulmonar, se observó con la colchicina en comparación con el control del estudio GRECCO19.

Además, se ha demostrado previamente que, en modelos murinos, la colchicina reduce la liberación de  $\alpha$  defensina, asociada con grandes cargas de trombos, y en estudios clínicos, reduce la agregación entre neutrófilos y plaquetas.<sup>26-28</sup> Por lo tanto, no hay una base biológica potencial para sugerir un vínculo causal entre la terapia con colchicina y la enfermedad tromboembólica. La incidencia de la embolia pulmonar es alta en el COVID-19 y ocurre en hasta el 25% de los pacientes con neumonía asociada.<sup>29</sup> Más del 57% de los pacientes que mueren por COVID-19 tienen evidencia de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar en la autopsia.<sup>30</sup> En COLCORONA, la incidencia de enfermedad

pulmonar embólica, en los pacientes que requirieron ingreso hospitalario fue 11 (10,9%) de 101 pacientes en el grupo de colchicina y dos (1,6%) de 128 en el grupo de placebo. La totalidad de la evidencia sugiere que la baja tasa de enfermedad pulmonar embólica en el grupo de placebo representa una anomalía.

La presencia más común, y la mayor gravedad de los Infiltrados neumónicos de COVID-19 en los pacientes que recibieron placebo podría haber reducido la sospecha clínica de embolia pulmonar en los pacientes sintomáticos.

Nuestro ensayo tiene ciertas limitaciones. El estudio se detuvo cuando el 75% de los pacientes planificados fueron reclutados y habían completado el seguimiento de 30 días. Nosotros, sin embargo, creemos que nuestros resultados son clínicamente convincentes. La duración del seguimiento fue relativamente corta, aproximadamente 30 días. No investigamos la evolución de los síntomas persistentes de COVID-19, ni los efectos a largo plazo del tratamiento con colchicina.

El beneficio de un curso más corto de la terapia con colchicina durante menos de 30 días tampoco es enteramente conocido, aunque los resultados de 2 ensayos más pequeños mostraron los beneficios del tratamiento administrado por 10-21 días.<sup>19,20</sup>

Finalmente, nuestros resultados se aplican a pacientes que tienen un diagnóstico comprobado de COVID-19, que están en riesgo de complicaciones clínicas, y que no fueron admitidos en el hospital en el momento de inicio del tratamiento. El número necesario para tratar con colchicina para prevenir un evento de criterio de valoración principal fue de 70 (95% CI 36-1842) para los pacientes con COVID-19 confirmado por PCR, 29 (14 a no definido) para aquellos con diabetes, 31 (11 a no definido) para los pacientes de 70 años o más, 39 (21-259) en hombres, 52 (21 a no definido) en los pacientes con enfermedad respiratoria, y 25 (10 a no definido) en aquellos con enfermedad cardiovascular.

En conclusión, en los pacientes tratados en la comunidad, incluidos aquellos sin una prueba de diagnóstico obligatoria, el efecto de la colchicina en los eventos clínicos relacionados con el COVID-19, no fue estadísticamente significativo. Entre los pacientes con COVID-19 confirmado por PCR, la colchicina condujo a una tasa más baja del resultado final compuesto de muerte o ingreso hospitalario que el placebo.

## Referencias

---

1 Faigenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med* 2020; **383**: 2255–73.

2 Fedson DS. Treating the host response: an alternative way to manage Ebola in Africa and the next influenza pandemic. *J Glob Health* 2019; **9**: 010322.

3 The RECOVERY collaborative group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - Preliminary report. *N Engl J Med* 2021; **384**: 693–704.

4 Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021; published online April 9. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0).

5 Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021; **384**: 20–30.

6 Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; **2**: e325–31.

7 Nieto-Torres JL, Verdiá-Báguena C, Jimenez-Guardeno JM, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome. *Virology* 2015; **485**: 330–39.

- 8 Rodrigues TS, de Sa KSG, Ishimoto AY, et al. Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. *J Exp Med* 2020; **218**: e20201707.
- 9 Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2020; **30**: 1–9.
- 10 Thwaites RS, Sevilla Uruchurtu AS, Siggins M, et al. Inflammatory profiles across the spectrum of disease reveal a distinct role for GM-CSF in severe COVID-19. *Sci Immunol* 2021; **6**: 9873.
- 11 Imazio M, Bobbio M, Cecchia E, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation* 2005; **112**: 2012–16.
- 12 Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019; **381**: 2497–505.
- 13 Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020; **383**: 1831–47.
- 14 Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G, La Regina M, Montalto M, Manna R. Pharmacological and clinical basis of treatment of familial Mediterranean fever (FMF) with colchicine or analogues: an update. *Curr Drug Targ Inflamm Allergy* 2005; **4**: 117–24.
- 15 Ravelli RBG, Gigant B, Curmi PA, et al. Insight into tubulin regulation from a complex with colchicine and a stathmin-like domain. *Nature* 2004; **428**: 198–202.
- 16 Pope RM, Tschopp J. The role of interleukin-1 and the inflammasome in gout: implications for therapy. *Arthritis Rheumat* 2007; **56**: 3183–88.
- 17 Perico N, Ostermann D, Bontempo M, et al. Colchicine interferes with L-selectin and leukocyte function associated antigen-1 expression on human T lymphocytes and inhibits T cell activation. *J Am Soc Nephrol* 1996; **7**: 594–601.
- 18 Dupuis J, Sirois MG, Rhéaume E, et al. Colchicine reduces lung injury in experimental acute respiratory distress syndrome. *PLoS One* 2020; **15**: e0242318.
- 19 Deftereos 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: the GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA Network Open* 2020; **3**: e2013136.
- 20 Lopes MA, Bonjomo LP, Giannini MC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *RMD Open* 2021; **7**: e001455.

- 21 Zavaleta MH, Corzo CAC, Silva FB, et al. Characteristics and risk factors for mortality in patients hospitalized by COVID-19 in a public hospital in Tacna. *SciFlo* 2021; published online Jan 26. <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1764> (preprint).
- 22 Scarsi M, Piantoni S, Colombo E, et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-center cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis* 2020; **79**: 1286–89.
- 23 European Centre for Disease Prevention and Control. Case definition for coronavirus disease 2019 (COVID-19). <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/case-definition> (accessed April 12, 2021).
- 24 Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature* 2020; **588**: 315–20.
- 25 Samuel M, Tardif JC, Bouabdallaoui N, et al. Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Cardiol* 2020; published online Oct 17. DOI:10.1016/j.cjca.2020.10.006.
- 26 Abu-Fanne R, Stepanova V, Litvinov RI, et al. Neutrophil defensins promote thrombosis in vivo by altering fibrin formation, structure, and stability. *Blood* 2019; **133**: 481–93.
- 27 Leichman AK. Hadassah researchers pinpoint source of corona blood clots. ISRAEL21c (internet), 2020. <https://www.israel21c.org/hadassah-researchers-find-source-of-corona-blood-clots/> (accessed Aug 25, 2020).
- 28 Shah B, Allen N, Harchandani B, et al. Effect of colchicine on platelet-platelet and platelet-leukocyte interactions: a pilot study in healthy subjects. *Inflammation* 2016; **39**: 182–89.
- 29 Bompard F, Monnier H, Saab I, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J* 2020; **56**: 2001365.
- 30 Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann, M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2020; **173**: 268–77.

**Traducción:** Ramiro Heredia ([ramiroherediamd@gmail.com](mailto:ramiroherediamd@gmail.com))