

LA JUSTIFICACIÓN DEL USO DE COLCHICINA EN COVID-19: COMENTARIOS SOBRE LA CARTA DE CUMHUR CURE M. ET AL.

[Silvia Piantoni](#) , 1, 2 [Enrico Colombo](#) , 3 [Paolo Airò](#) , 1 [Angela Tincani](#) , 1, 2 [Antonio Brucato](#) , 4 [Franco Franceschini](#) , 1, 2 [Laura Andreoli](#) , 1, 2 [Roberto Furloni](#) , # 3 y [Mirko Scarsi](#) # 3✉

Este artículo ha sido [citado por](#) otros artículos en PMC.

Estimado editor,

Leímos con gran interés la carta de Cumhur Cure M et al., Quienes plantearon varios puntos de preocupación sobre el uso de colchicina para el tratamiento de la enfermedad de infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (COVID-19) [1]. Sin embargo, al considerar la experiencia con colchicina en la práctica clínica y sus mecanismos de acción, discrepamos respetuosamente con su sugerencia de desalentar el uso de este medicamento en COVID-19 [2]. Por el contrario, puede haber una justificación para investigar sus efectos beneficiosos.

Estudios observacionales recientes subrayaron la efectividad de bloquear la tormenta de citoquinas mediada por COVID-19 al apuntar a interleucina (IL) -1 e IL-6 en pacientes con síndrome hiperinflamatorio [3]. Se usó anakinra intravenosa en dosis altas en 29 pacientes con tormenta de citoquinas severas con un 89% de tasa de supervivencia [4]. Cien pacientes con neumonía grave por COVID-19 e insuficiencia respiratoria aguda fueron tratados con tocilizumab, con una respuesta rápida y sostenida en el 77% de ellos [5].

Por lo tanto, el manejo de COVID-19 debe apuntar a la identificación temprana y el tratamiento de la hiperinflamación para prevenir la tormenta de citoquinas. Desde este punto de vista, la colchicina puede ser un fármaco con efectos potenciales en la fase temprana de la inflamación mediada por COVID-19. De hecho, la colchicina puede prevenir y tratar los brotes de muchas enfermedades autoinflamatorias caracterizadas por la activación aberrante de la vía IL-1 / IL-6 [6]. En particular, la colchicina puede bloquear la activación del inflamamasoma de la proteína 3 que contiene NACHT-LRRPYD (NLRP3), que se demostró que es inducida directamente por la viroporina-E del SARS-CoV [7]. La efectividad de la colchicina ya se ha informado en pacientes con COVID-19, incluso en presencia de complicaciones hemodinámicas, como el taponamiento cardíaco [8] y lesión renal aguda en un receptor de trasplante de riñón [9].

Además de la hiperinflamación, la coagulación intravascular diseminada (CID) y la mayor incidencia de eventos cardiovasculares son complicaciones de COVID-19 [3 , 10]. Esto podría estar justificado por la presencia de infección de células endoteliales y endotelitis [11]. El daño de las células endoteliales se puede encontrar también en la enfermedad de Behçet (BD), una enfermedad autoinflamatoria caracterizada por la activación de neutrófilos, aumento del estrés oxidativo y la generación de un estado trombofílico [12].

La colchicina se usa principalmente en BD, en la cual puede ser útil también para la trombosis inducida por inflamación [13]. Además, la colchicina fue capaz de reducir la recurrencia de eventos cardiovasculares secundarios después del infarto de miocardio, gracias a la inhibición del estrés oxidativo en el endotelio debido a las citocinas inflamatorias [14]. Estos estudios proporcionan una justificación para un posible papel de la colchicina en la prevención de la activación de la coagulación y la trombosis en COVID-19.

Por otro lado, (Cumhur Cure M et al). La hipótesis de que la colchicina podría enfatizar la infección por SARS-CoV2, contrasta con los estudios in vitro y en animales en los que el bloqueo del citoesqueleto mediado por colchicina fue capaz de reducir la transfección de célula a célula durante la infección por coronavirus, limitando así la carga viral [15]. También plantearon la hipótesis de que los efectos tóxicos de la colchicina podría aumentar el riesgo de DIC y dificultad respiratoria aguda, pero en la práctica clínica esto podría ser relevante solo en casos muy raros de hiperdosis de drogas, mientras que los mecanismos específicos de virus probablemente sean mucho más importantes. De hecho, debe observarse que, a pesar de su estrecha ventana terapéutica, el riesgo de efectos tóxicos graves relacionados con los medicamentos es mínimo para dosis medias-bajas de colchicina (0.5-1 mg al día) [9 ,16].

En conclusión, en nuestra opinión, la relación riesgo-beneficio podría ser favorable para la colchicina como fármaco candidato para COVID-19. Esta suposición está respaldada por diferentes modelos experimentales y una amplia experiencia clínica en enfermedades autoinflamatorias, que no plantearon ninguna preocupación sobre la seguridad de este medicamento. Sobre la base de esta justificación, varios ensayos están en curso en diferentes países para investigar el papel de la colchicina en el tratamiento de COVID-19 (Canadá [[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT04322682) Identificador: [NCT04322682](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT04322682)]; Italia [[NCT04375202](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT04375202) y [NCT04322565](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT04322565)]; Grecia [[NCT04326790](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT04326790)]; España [[NCT04350320](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT04350320)]; Argentina [[NCT04328480](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT04328480)]; Irán [[NCT04360980](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT04360980)]; Estados Unidos [[NCT04355143](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT04355143) y [NCT04363437](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT04363437)]).

Cumplimiento de normas éticas.

Revelaciones

Disponibilidad de código

Aprobación ética

Notas al pie

Nota del editor : Springer Nature se mantiene neutral con respecto a las reclamaciones jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales. Roberto Furloni y Mirko Scarsi contribuyeron igualmente a este trabajo.

[Ir:](#)

Referencias

1. Cumhur Cure M, Kucuk A, Cure E. La colchicina puede no ser efectiva en la infección por COVID-19; incluso puede ser dañino? Clin Rheumatol. 2020; 39 : 2101–2102. doi: 10.1007 / s10067-020-05144-x. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Piantoni S, Patroni A, Toniati P et al (2020) ¿Por qué no usar colchicina en COVID-19? Un antiguo medicamento antiinflamatorio para una nueva enfermedad autoinflamatoria. Reumatología 10.1093 / reumatología / keaa217
3. Mehta P, McAuley DF, Brown M, en nombre de HLH Across Specialty Collaboration, UK et al. COVID-19: considere los síndromes de tormenta de citoquinas y la inmunosupresión. Lanceta. 2020; 395 : 1033-1034. doi: 10.1016 / S0140-6736 (20) 30628-0. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Bloqueo de interleucina-1 con dosis altas de anakinra en pacientes con COVID-19, síndrome de dificultad respiratoria aguda e hiperinflamación: un estudio de cohorte retrospectivo. Lancet Rheumatol. 2020; 2 : e325 – e331. doi: 10.1016 / S2665-9913 (20) 30127-2. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, Franceschini F, Airò P, Bazzani C, Beindorf EA, Berlendis M, Bezzi M, Bossini N, Castellano M, Cattaneo S, Cavazzana I, Contessi GB, Crippa M, Delbarba A, de Peri E, Faletti A, Filippini M, Filippini M, Frassi M, Gaggiotti M, Gorla R, Lanspa M, Lorenzotti S, Marino R, Maroldi R, Metra M, Matteelli A, Modina D, Moiola G, Montani G, Muiesan ML, Odolini S, Peli E, Pesenti S, Pezzoli MC, Pirola I, Pozzi A, Proto A, Rasulo FA, Renisi G, Ricci C, Rizzoni D, Romanelli G, Rossi M, Salvetti M, Scolari F, Signorini L, Taglietti M, Tomasoni G, Tomasoni LR, Turla F, Valsecchi A, Zani D, Zuccalà F, Zunica F, Focà E, Andreoli L, Latronico N. Tocilizumab para el tratamiento de la neumonía grave por COVID-19 con síndrome hiperinflamatorio e insuficiencia respiratoria aguda: Estudio de un solo centro de 100 pacientes en Brescia, Italia. Autoimmun Rev. 2020; 19 : 102568. doi: 10.1016 / j.autrev.2020.102568. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Leung YY, Hui LLY, Kraus VB. Actualización de colchicina sobre mecanismo de acción y usos terapéuticos. Semin Arthritis Rheum. 2015; 45 : 341–350. doi: 10.1016 / j.semarthrit.2015.06.013. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Chen IY, Moriyama M, Chang MF, Ichinohe T. El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus viroporin 3a activa el inflammasoma NLRP3. Frente Microbiol. 2019; 10 : 50. doi: 10.3389 / fmicb.2019.00050. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Dabbagh MF, Aurora L, D'Souza P et al (2020) Taponamiento cardíaco secundario a COVID-19. JACC Case Rep. 10.1016 / j.jaccas.2020.04.009
9. Gandolfini I, Delsante M, Fiaccadori E, Zaza G, Manenti L, Degli Antoni A, Peruzzi L, Riella LV, Cravedi P, Maggiore U (2020) COVID-19 en receptores de trasplante de riñón. Am J Transplant. 10.1111 / ajt.15891

10. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM. Un papel crucial de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la lesión pulmonar inducida por coronavirus del SARS. *Nat Med.* 2005; 11 (8): 875–879. doi: 10.1038 / nm1267. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Infección de células endoteliales y endotelitis en COVID-19. *Lanceta.* 2020; 395 (10234): 1417–1418. doi: 10.1016 / S0140-6736 (20) 30937-5. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Becatti M, Emmi G, Silvestri E, Bruschi G, Ciucciarelli L, Squatrito D, Vaglio A, Taddei N, Abbate R, Emmi L, Goldoni M, Fiorillo C, Prisco D. La activación de neutrófilos promueve la oxidación de fibrinógeno y la formación de trombos en Enfermedad de Behçet. *Circulación.* 2016; 133 (3): 302–311. doi: 10.1161 / CIRCULACIÓN.AHA.115.017738. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Nonaka D, Takase H, Machii M, Ohno K. Terapia con colchicina para la trombosis venosa profunda en un paciente con enfermedad de Behçet de tipo vascular: informe de un caso. *Medicina (Baltimore)* 2020; 99 (16): e19814. doi: 10.1097 / MD.00000000000019814. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, Pinto FJ, Ibrahim R, Gamra H, Kiwan GS, Berry C, López-Sendón J, Ostadal P, Koenig W, Angoulvant D, Grégoire JC, Lavoie MA, Dubé MP, Rhoads D, Provencher M, Blondeau L, Orfanos A, L'Allier PL, Guertin MC, Roubille F. Eficacia y seguridad de las dosis bajas de colchicina después de un infarto de miocardio. *N Engl J Med.* 2019; 381 (26): 2497–2505. doi: 10.1056 / NEJMoa1912388. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Milewska A, Nowak P, Owczarek K et al (2018) Entrada del coronavirus humano NL63 en la célula. *J Virol* 92 (3): e01933–17
16. Stewart S, Yang KCK, Atkins K, Dalbeth N, Robinson PC. Eventos adversos durante el uso de colchicina oral: una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorios. *Arthritis Res Ther.* 2020; 22 (1): 28. doi: 10.1186 / s13075-020-2120-7. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]