

Artículo de revisión

Colchicina, perspectivas de un viejo amigo para la reumatología en la COVID-19: una revisión exploratoria



Eduardo Tuta-Quintero^{a,*}, María Camila Vega-Corredor^a,
Laura Sofía Perdomo-Rodríguez^a y Juan Pimentel^{a,b,c}

^a Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

^b Departamento de Medicina Familiar y Salud Pública, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

^c Grupo de Estudios en Sistemas Tradicionales de Salud, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de diciembre de 2020

Aceptado el 1 de febrero de 2021

On-line el 27 de marzo de 2021

Palabras clave:

Revisión sistemática

COVID-19

Colchicina

Reumatología

R E S U M E N

Introducción: La colchicina es ampliamente utilizada en enfermedades inflamatorias como la gota y la fiebre mediterránea familiar. Debido a su capacidad inmunomoduladora, podría tener un papel importante en el tratamiento de la COVID-19.

Objetivo: Explorar la evidencia médica publicada hasta el 28 de diciembre del 2020, acerca de la eficacia y la seguridad de la colchicina en el tratamiento de pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2.

Material y métodos: Revisión exploratoria de la literatura que incluyó PubMed y Scopus. Se tuvieron en cuenta registros de ensayos clínicos y publicaciones con datos empíricos (estudios observacionales y experimentales) en inglés y español.

Resultados: Se encontraron 33 ensayos clínicos y 6 publicaciones empíricas: estudios de cohorte prospectivos (n = 2) y retrospectiva (n = 2), ensayo clínico aleatorizado (n = 1) y estudio casos y controles (n = 1). La suma de los participantes en los ensayos es de 46.324 individuos, el 73% (24/33) de los estudios recluta a la población de estudio y el 51% (17/33) son fase 3.

Conclusiones: Un ensayo clínico respalda la disminución en marcadores inflamatorios pronósticos y el tiempo de estancia hospitalaria en la infección por SARS-CoV-2. Los ensayos clínicos en desarrollo ayudarán a esclarecer la eficacia y la seguridad de la colchicina para el manejo de pacientes con COVID-19.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Eduardotuqu@unisabana.edu.co (E. Tuta-Quintero).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.02.002>

0121-8123/© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Colchicine, an old friend's perspectives for rheumatology in COVID-19: a scoping review

A B S T R A C T

Keywords:
Systematic review
COVID-19
Colchicine
Rheumatology

Introduction: Colchicine is widely used to treat inflammatory diseases such as gout and Mediterranean fever. Due to its immunomodulatory capacity, it could play an important role in the treatment of COVID-19.

Objective: To explore the current available medical evidence, published until 28 December 2020, regarding the efficacy and safety of colchicine in the treatment of patients with confirmed SARS-CoV-2 infection.

Material and methods: Scoping review of the literature that included PubMed and Scopus. Records of clinical trials and publications with empirical data (observational and experimental studies) in English and Spanish were included.

Results: A total of 33 clinical trials and 6 publications were found: prospective (n = 2) and retrospective (n = 2) cohort studies, randomised clinical trials (n = 1) and case-control studies (n = 1). The total number of participants in the trials is 46,324 individuals, 73% (24/33) of the studies are recruiting participants and 51% (17/33) are phase 3 studies.

Conclusions: One clinical trial reports a decrease in prognostic inflammatory markers and length of hospital stay in SARS-CoV-2 infection. The ongoing clinical trials will clarify the efficacy and safety of colchicine for the management of patients with COVID-19.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En diciembre del 2019 en Wuhan, China, se reportó el primer caso de un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), causante de la actual pandemia por la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)¹. Alrededor del 80% de los pacientes con COVID-19 son asintomáticos y el curso de la enfermedad es generalmente autolimitado². Pese a ello, aproximadamente el 20% de los pacientes infectados presenta una enfermedad grave o crítica, causada por una activación excesiva del sistema inmunitario o «tormenta de citocinas» y daño multiorgánico, que afecta principalmente el pulmón con síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA)³. Se ha reportado un incremento en citocinas proinflamatorias como la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). De la misma manera, la activación del inflammasoma NLRP3 mediado por las interleucina-18 y 1 β (IL-18/IL-1 β) desempeña un papel vital en la patogénesis de la enfermedad grave en pacientes con COVID-19^{4,5}.

La clasificación actual de severidad de la COVID-19 se divide en: a) pacientes asintomáticos; b) infección leve, presentando principalmente tos seca, astenia, adinamia, mialgias, odinofagia, entre otros, sin signos clínicos de neumonía; c) enfermedad severa, que se asocia con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea), frecuencia respiratoria ≥ 30 /min, saturación de oxígeno en sangre $\leq 93\%$, PaO₂/FiO₂ ≤ 300 o infiltrados pulmonares; y, por último, enfermedad crítica d), la cual se manifiesta con insuficiencia respiratoria, choque séptico o falla multiorgánica⁶.

En la actualidad, los tratamientos antivirales (hidroxicloroquina, lopinavir e interferón) no han logrado demostrar resultados positivos en términos de mortalidad, inicio de la

ventilación o duración de la estancia hospitalaria en pacientes con COVID-19⁷. Únicamente el remdesivir ha demostrado acelerar el tiempo de mejoría clínica en adultos hospitalizados con COVID-19 severo⁸. Por otro lado, diversas reacciones adversas graves a los tratamientos antivirales disminuyen la capacidad de determinar su eficacia en los ensayos clínicos controlados, debido a la suspensión de estos⁹. Resulta necesario entonces explorar medicamentos con mecanismos de acción alternativos como la colchicina, la cual tendría un rol en el control de la respuesta inmune no controlada o tormenta de citocinas¹⁰. De la misma manera, existe la necesidad de buscar medicamentos de fácil acceso, costoefectivos y con seguridad conocida, entre ellos la colchicina. En esta revisión se explora la evidencia médica disponible acerca de la eficacia y la seguridad de la colchicina en pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2.

Material y métodos

Se implementó una revisión sistemática exploratoria siguiendo los pasos propuestos por Arksey y O'Malley¹¹ y revisados por Levac¹²: a) identificación de la pregunta de investigación; b) identificación de estudios relevantes; c) selección de estudios; d) extracción de datos; e) síntesis e informe de resultados. El 28 de diciembre del 2020 se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia médica disponible en las bases de datos PubMed y Scopus. Adicionalmente, se incluyeron registros de ensayos clínicos de 18 bases de datos de la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹³, la cual cumple con estándares internacionales de calidad y accesibilidad (Anexo, archivo suplementario 1).

La revisión buscó responder a la pregunta: ¿cuál es el estado actual de la literatura científica sobre la eficacia y seguridad de la colchicina en la COVID-19? Se emplearon términos de búsqueda y operadores booleanos de acuerdo con los requisitos de cada base de datos ([Anexo, archivo suplementario 1](#)). Los criterios de inclusión fueron: a) idioma de la publicación es español o inglés; b) publicaciones con datos empíricos (estudios observacionales y experimentales) o registros de ensayos clínicos; c) documentos que exploraran la eficacia o seguridad de la colchicina en pacientes con diagnóstico de COVID-19 o SARS-CoV-2. Se excluyeron publicaciones teóricas (revisiones narrativas, comentarios, editoriales y cartas al editor).

Los resultados se exponen siguiendo dos categorías: a) un resumen de las características (autores, tipo de estudio, objetivo, fecha de publicación, revista, país de los autores, ocurrencia y hallazgos principales ([tabla 1](#)); y b) una síntesis narrativa de los resultados. Se siguió la extensión PRISMA para reportar revisiones sistemáticas exploratorias (PRISMA-ScR)¹⁴, [Anexo, disponible en el archivo suplementario 2](#).

Resultados

Se incluyeron 6 documentos y 33 registros de ensayos clínicos (n=39) ([fig. 1](#) y [Anexo, archivo suplementario 3](#)).

Síntesis de los hallazgos de las publicaciones incluidas en la revisión

Se encontraron estudios de cohorte prospectivos (n=2) y retrospectivos (n=2), un ensayo clínico aleatorizado (n=1) y un estudio de casos y controles (n=1). Los países de origen de los autores fueron Italia (n=2), Estados Unidos (n=2), Turquía (n=1), Grecia (n=1) e Israel (n=1). En la [tabla 1](#) se describen los hallazgos principales de cada uno de los documentos incluidos en la revisión.

Ensayos clínicos

Deftereos et al.¹⁵ publicaron un ensayo clínico abierto y aleatorizado (GRECCO-19), que incluyó 105 pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de COVID-19. El grupo de intervención recibió una dosis de carga de 1,5 mg de colchicina seguida de 0,5 mg, en caso de no presentarse reacciones adversas gastrointestinales. La dosis de mantenimiento fue de 0,5 mg cada 12 h hasta el alta hospitalaria, o un máximo de 21 días. Los investigadores reportaron una estancia hospitalaria media de 12 días en el grupo de colchicina y 13 días en el grupo de control $p=0,91$. El dímero D en plasma fue significativamente menor en el grupo de colchicina (0,76 $\mu\text{g/ml}$) comparado con el grupo de control (0,92 $\mu\text{g/ml}$) $p=0,04$. Además, la curva de supervivencia acumulada de 10 días sin eventos adversos fue del 97% en el grupo de intervención. Los niveles de proteína C reactiva (PCR) y troponina cardíaca de alta sensibilidad fueron estadísticamente similares en ambos grupos.

Scarsi et al.¹⁶ administraron 1 mg al día de colchicina (reducido a 0,5 mg/día, en caso de diarrea grave) a 122 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19. En el grupo control, 142 pacientes afectados por neumonía COVID-19 fueron tratados

con hidroxiclороquina, lopinavir + ritonavir, dexametasona y antibióticos. Se observaron niveles séricos de proteína C reactiva/ferritina y la relación PaO₂/FiO₂ menor en el grupo control. Por el contrario, se reportó una mejor supervivencia $p=0,001$ y un menor riesgo de muerte (HR=0,151, IC 95%: 0,062-0,368) en el grupo de intervención. Los autores concluyeron que, debido a sus propiedades antiinflamatorias, los resultados respaldan el uso de la colchicina en pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19 y SDRA.

Estudios observacionales

Gendelman et al.¹⁷ realizaron un estudio de cohorte retrospectivo con el fin de determinar si el uso de hidroxiclороquina o colchicina disminuye el riesgo de infección por el nuevo coronavirus. A tal efecto, incluyeron una muestra de 14.520 sujetos durante el periodo del 23 de febrero al 31 de marzo del 2020, e identificaron un total de 1317 (9,07%) sujetos positivos para SARS-CoV-2. De estos pacientes, el 0,53%, $p=0,817$, utilizaba colchicina y el 0,23%, $p=0,877$, utilizaba hidroxiclороquina previamente a la infección. Los autores reportaron que la colchicina no brindó protección contra la COVID-19.

A su vez, Sandhu et al.¹⁸ llevaron a cabo un estudio de cohorte comparativo prospectivo de pacientes con un diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 mediante transcriptasa reversa-reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR, por sus siglas en inglés). En el grupo de los casos, la dosis de colchicina fue de 0,6 mg cada 12 h durante 3 días, seguido de 0,6 mg cada 24 h durante 12 días. Se excluyeron los pacientes que recibieron tocilizumab, lamivudina o dolutegravir y plasma de convalecencia en ambos grupos. En el grupo que recibió colchicina se observó una menor mortalidad (49,1% vs. 72,9%), $p=0,002$; un menor porcentaje de ventilación invasiva (52,8% vs. 73,6%), $p=0,006$; y una mayor tasa de egresos hospitalarios (50,9% vs. 27,1%), $p=0,002$. Estos resultados son similares a los encontrados por Brunetti et al.¹⁹ en un estudio de cohorte retrospectivo. Los investigadores reportaron una mayor tasa de egreso hospitalario (OR 5,0; IC 95%: 1,25-20,1), $p=0,023$, y una menor tasa de mortalidad (OR 0,20; IC 95%: 0,05-0,80), $p=0,023$, en la población que recibió colchicina.

Registros de ensayos clínicos que exploran la eficacia y la seguridad de la colchicina

Se encontraron 33 ensayos clínicos registrados en U. S. National Library of Medicine (n=19), EU Clinical Trials Register (n=8), Iranian Registry of Clinical Trials (n=3), Clinical Trials Registry - India (n=2) y Brazilian Clinical Trials Registry (n=1). La suma de los participantes en los ensayos es de 46.324 individuos. Uno de los ensayos con la mayor población objeto de estudio es el COLCORONA (NCT04322682), el cual explora la eficacia y la seguridad de la colchicina o placebo (proporción de asignación 1:1) en 6.000 pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19, evaluando la tasa de mortalidad y requerimiento de hospitalización. El grupo intervención recibió colchicina 0,5 mg dos veces al día durante los primeros tres días y luego una vez al día durante los últimos 27 días. El 73% (24/33) de las investigaciones recluta a la población de estudio, el 39%

Tabla 1 – Características de las publicaciones que exploran la eficacia y la seguridad de la colchicina en la COVID-19

Autores	Tipo de documento	Objetivo	Revista	País de los autores	Hallazgo principal / contribución
Deftereos et al.	Ensayo clínico aleatorizado	Evaluar el efecto de la colchicina sobre marcadores inflamatorios y resultados clínicos en pacientes con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2	JAMA Network Open	Grecia	La colchicina impactó favorablemente en algunos marcadores inflamatorios, de deterioro clínico y en el tiempo de estancia hospitalaria en el grupo de intervención
Gendelman et al.	Estudio de cohorte retrospectivo	Determinar la eficacia de la colchicina en la prevención de la infección por SARS-CoV-2 o disminución de la carga viral	Autoimmunity Reviews	Israel	La colchicina no ejerce un factor protector frente a la infección por SARS-CoV-2 o disminución de la carga viral
Scarsi et al.	Estudio de cohorte prospectivo	Comparar los efectos de un esquema de colchicina en paciente con neumonía y SDRA por COVID-19 vs. esquema estándar hidroxiclороquina y antivirales	Annals of the Rheumatic Disease	Italia	El esquema con colchicina presentó una mayor tasa de supervivencia en comparación con el grupo control
Haslak et al.	Estudio de cohorte prospectivo	Evaluar el riesgo de padecer una enfermedad autoinmune y la infección por SARS-CoV-2 en población pediátrica bajo tratamiento biológico o colchicina	Rheumatology International	Turquía	Las enfermedades autoinmunes en manejo con biológicos o colchicina no aumentan el riesgo de infección ni de un curso grave de la COVID-19
Sandhu et al.	Estudio de casos y controles	Evaluar la eficacia de la colchicina en el tratamiento de pacientes con COVID-19 moderado a grave	Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology	Estados Unidos	La colchicina se asoció con una disminución en el número de intubaciones requeridas y la tasa de mortalidad; además, aumentó el alta hospitalaria en pacientes con COVID-19 moderado a grave
Brunetti et al.	Estudio de cohorte retrospectivo	Determinar la eficacia de la colchicina en pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2	Journal of Clinical Medicine	Estados Unidos	La colchicina se asoció con una disminución en la tasa de mortalidad y un aumento en el alta hospitalaria en pacientes con COVID-19

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda.

(13/33) son estudios que se encuentran en fase 2, en tanto que el 51% (17/33) se encuentra en fase 3. Las características de estos ensayos clínicos se describen en la [tabla 2](#).

Ocho ensayos clínicos utilizan una dosis carga entre 1 y 1,5 mg (CTRI / 2020/08/027102 - NCT0432446 - NCT04350320 - NCT04328480 - NCT04603690 - NCT04527562 - NCT04367168 - 2020-001113-21). Dos ensayos clínicos utilizan una dosis de 40 mg de rosuvastatina en conjunto con colchicina (NCT04472611 - NCT04359095). Un ensayo clínico fase 2 (NCT04392141) utiliza la colchicina en conjunto con fracciones

de monoterpenos fenólicos a base de hierbas. Con respecto al grupo control, el 82% (27/33) de los estudios usará manejo médico estándar recomendado para la COVID-19, mientras que el 18% (5/33) usará placebo.

Las ocurrencias primarias encontradas incluyen tasa de mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica, duración de síntomas clínicos (fiebre, tos y disnea) y estancia hospitalaria, resolución de inflamación en tomografía de tórax y disminución de marcadores de inflamación (PCR, ferritina, IL-6, dímero-D).

Tabla 2 – Características de los ensayos clínicos que exploran la efectividad y la seguridad de la colchicina en la COVID-19

ID	Diseño del ensayo	País	Tamaño de muestra	Intervención	Control ^c	Ocurrencia primaria	Fecha inicio / registro	Fecha esperada de fin
NCT04510038	Estudio aleatorizado controlado, abierto, paralelo ^a Fase 2	Estados Unidos	75	Colchicina 0,6 mg dos veces al día durante 30 días vía oral + tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Mortalidad por todas las causas y requerimiento de ventilación o circulación mecánica durante 90 días	1.º de septiembre de 2020	1.º de enero de 2022
NCT04360980	Estudio aleatorizado controlado, doble ciego, paralelo ^b Fase 2	Irán	80	Colchicina 1,5 mg de dosis de carga, seguido de 0,5 mg dos veces al día vía oral + tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Deterioro clínico según la definición de la OMS, disminución en la carga viral y en el índice de afectación de la gravedad de la TC durante 14 días	20 de marzo de 2020	30 de septiembre de 2020
NCT04322565	Estudio aleatorizado controlado, abierto, paralelo ^b Fase 2	Italia	310	Colchicina 1 mg al día (o 0,5 mg al día en enfermedad renal crónica) vía oral + tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Mejoría clínica y egreso hospitalario durante 28 días	20 de abril de 2020	21 de diciembre de 2020
NCT04355143COLHEART-19	Estudio aleatorizado controlado, abierto, paralelo ^b Fase 2	Estados Unidos	150	Colchicina 0,6 mg dos veces al día durante 30 días vía oral + tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Mortalidad por todas las causas y requerimiento de ventilación o circulación mecánica durante 90 días	1.º de mayo de 2020	25 de abril de 2021
NCT04472611 COLSTA	Estudio aleatorizado controlado, abierto, paralelo ^a Fase 3	Estados Unidos	466	40 mg de rosuvastatina al día + 0,6 mg de colchicina dos veces durante 3 días, seguido de 0,6 mg al día durante la hospitalización vía oral + tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Deterioro clínico según la definición de la OMS durante 30 días	1.º de agosto de 2020	1.º de agosto de 2022
NCT04375202 COLVID-19	Estudio aleatorizado controlado, abierto, paralelo ^b Fase 2	Italia	308	Colchicina 0,5 mg cada 8 horas durante 30 días vía oral + tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Tasa de requerimiento de ventilación mecánica y mortalidad durante 30 días	18 de abril de 2020	31 de octubre de 2021
NCT04367168 ColchiVID	Estudio aleatorizado controlado, abierto, paralelo ^b Fase 2	México	174	Colchicina 1 mg dosis de carga seguido de 0,5 mg dos veces al día durante 10 días vía oral + tratamiento estándar	Placebo	Mejoría síntomas clínicos (fiebre, mialgia, artralgia) y en el recuento total de linfocitos, dímero D, fibrinógeno y ferritina; además, progresión a enfermedad grave durante 24 días	27 de mayo de 2020	27 de abril de 2021

– Tabla 2 (continuación)

ID	Diseño del ensayo	País	Tamaño de muestra	Intervención	Control ^c	Ocurrencia primaria	Fecha inicio / registro	Fecha esperada de fin
NCT04416334Colchi-COVID	Estudio aleatorizado controlado, abierto, paralelo ^b Fase 3	España	945	Colchicina 0,5 mg dos veces al día durante los primeros 3 días, seguido de 0,5 mg una vez al día durante 18 días vía oral + tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Mortalidad por todas las causas y requerimiento hospitalización durante 21 días	19 de agosto de 2020	31 de diciembre de 2021
NCT04527562COLCOVIDBD	Estudio aleatorizado controlado, doble ciego, paralelo ^b	Bangladesh	300	Colchicina 1,2 mg dosis única, seguido 0,6 mg día durante 13 días vía oral + tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Deterioro clínico según la definición de la OMS durante 14 días	14 de julio de 2020	Diciembre de 2020
NCT04603690	Estudio aleatorizado controlado, abierto, paralelo ^a Fase 3	India	102	Colchicina 1,5 mg dosis única, seguida de 0,5 mg cada 12 horas durante los siguientes 7 días y 0,5 mg cada 24 horas hasta completar 14 días de tratamiento vía oral + tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Mejoría estado clínico y concentración de IL-6 durante 14 días	15 de noviembre de 2020	14 de junio de 2021
NCT04392141	Estudio aleatorizado controlado, doble ciego, paralelo ^b Fase 2	Irán	200	Colchicina y fracciones de monoterpenos fenólicos a base de hierbas	Tratamiento estándar	Tasa de mortalidad por todas las causas durante 30 días	1.º de abril de 2020	1.º de noviembre de 2020
NCT04322682 COLCORONA	Estudio aleatorizado controlado, doble ciego, paralelo ^b Fase 3	Estados Unidos	6000	Colchicina 0,5 mg dos veces al día durante los primeros 3 días, seguido de 0,5 mg una vez al día durante 27 días vía oral + tratamiento estándar	Placebo	Tasa de mortalidad por todas las causas y requerimiento de hospitalización durante 30 días	23 de marzo de 2020	Diciembre de 2020

– Tabla 2 (continuación)

ID	Diseño del ensayo	País	Tamaño de muestra	Intervención	Control ^c	Ocurrencia primaria	Fecha inicio / registro	Fecha esperada de fin
NCT04328480 COLCOVID	Estudio aleatorizado controlado, abierto, paralelo ^b Fase 3	Argentina	2500	Brazo 1: pacientes que no reciben lopinavir / ritonavir toman colchicina 1,5 mg dosis de carga y 0,5 mg después de dos horas de primera dosis, seguido 0,5 mg dos veces al día durante 14 días Brazo 2: en pacientes que reciben lopinavir / ritonavir toman colchicina 0,5 mg dosis de carga de 0,5, seguido de 0,5 mg 72 horas después de la primera dosis, seguido de 0,5 mg cada 72 horas durante 14 días	Tratamiento estándar	Tasa de mortalidad por todas las causas y requerimiento de hospitalización durante 30 días	17 de abril de 2020	30 de marzo de 2021
NCT04350320	Estudio aleatorizado controlado, abierto, paralelo ^b Fase 3	España	102	Colchicina 1,5 mg dosis de carga, seguida de 0,5 mg cada 12 horas durante los próximos 7 días y 0,5 mg cada 24 horas hasta completar 28 días vía oral + tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Mejoría del estado clínico y concentración de IL-6 durante 28 días	30 de abril de 2020	20 de noviembre de 2020
NCT04326790GRECCO-19	Estudio aleatorizado, abierto, paralelo ^b Fase 2	Reino Unido	180	Colchicina en dosis bajas, 0,5 mg dos veces al día vía oral + tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Deterioro clínico según la definición de la OMS durante 21 días. Concentración máxima de troponina cardíaca durante 10 días	3 de abril de 2020	30 de septiembre de 2020
NCT04516941 CONVINCENCE	Estudio aleatorizado, abierto ^a Fase 3	Suiza	420	Colchicina a 0,5 mg dos veces al día durante los primeros 3 días y luego una vez al día desde la aleatorización hasta el día 14 vía oral + tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Tasa de mortalidad por todas las causas, eliminación del SARS-CoV-2 y requerimiento de hospitalización durante 14 días	1.º de octubre de 2020	31 de diciembre de 2021
NCT04492358	Estudio aleatorizado, abierto, paralelo ^b Fase 2	España	144	Prednisona 60 mg al día durante 3 días + colchicina 1,5 mg al día durante 3 días, seguido de 0,5 mg durante 14 días vía oral + tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Tasa mortalidad durante 28 días	22 de octubre de 2020	Octubre de 2021

– Tabla 2 (continuación)

ID	Diseño del ensayo	País	Tamaño de muestra	Intervención	Control ^c	Ocurrencia primaria	Fecha inicio / registro	Fecha esperada de fin
NCT04359095	Estudio aleatorizado, abierto, paralelo ^b Fase 3	Colombia	1200	Brazo 1: colchicina: 0,5 mg cada 12 horas durante 14 días + rosuvastatina: 40 mg al día durante 14 días Brazo 2: emtricitabina (200 mg) + tenofovir (300 mg): 500 mg una vez al día durante 10 días + colchicina: 0,5 mg cada 12 horas durante 14 días + rosuvastatina: 40 mg / día durante 14 días	Tratamiento estándar	Tasa mortalidad durante 28 días	18 de agosto de 2020	28 de febrero de 2021
NCT04324463ACTCOVID	Estudio aleatorizado, controlado abierto, paralelo ^b Fase 3	Brasil	4000	Pacientes ambulatorios: colchicina 0,6 mg dos veces al día durante 3 días, seguido de 0,6 mg una vez al día durante 25 días Pacientes hospitalizados: 1,2 mg, seguido de 0,6 mg 2 horas después, seguido de 0,6 mg dos veces al día durante 28 días	Tratamiento estándar	Tasa de mortalidad, hospitalización y requerimiento de ventilación mecánica 45 días	21 de abril de 2020	30 de junio de 2021
U1111-1255-6304	Estudio aleatorizado, controlado, paralelo, doble ciego, con dos brazos ^a	Brasil	60	Brazo 1: colchicina: 0,5 mg de colchicina tres veces al día durante 5 días, seguido de 0,5 mg dos veces al día durante 5 días vía oral + tratamiento estándar	Placebo	Requerimiento de oxigenoterapia no invasiva y unidad de cuidados intensivos. Tiempo de estancia y egreso hospitalario	30 de julio de 2020	No disponible
CTRI / 2020/08/027102	Estudio aleatorizado, controlado, paralelo ^a Fase 2	India	100	colchicina 1 mg dosis de carga, seguido de 0,5 mg tres veces por semana durante 6 meses vía oral + tratamiento estándar y diálisis	Tratamiento estándar	Disminución en la tasa de infección por SARS-CoV-2	13 de agosto de 2020	No disponible
CTRI/2020/09/028088	Estudio aleatorizado, controlado, paralelo, abierto ^a	India	34	Colchicina 0,6 mg cada 12 horas hasta el alta hospitalaria vía oral + aspirina - 325 mg cada 6 horas hasta el alta hospitalaria vía oral + montelukast - 10 mg oral una vez al día hasta el alta hospitalaria	Tratamiento estándar	Disminución en marcadores inflamatorios (PCR, ferritina, dímero D) y requerimiento de ventilación mecánica	28 de septiembre de 2020	No disponible

– Tabla 2 (continuación)

ID	Diseño del ensayo	País	Tamaño de muestra	Intervención	Control ^c	Ocurrencia primaria	Fecha inicio / registro	Fecha esperada de fin
IRCT20190810044500N5	Estudio aleatorizado, controlado, paralelo, doble ciego a Fase 3	Irán	200	Colchicina 0,5 mg cada 24 horas durante tres días, seguido de 1 mg durante doce días + tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Disminución en síntomas clínicos (fiebre, tos, disnea), marcadores inflamatorios (PCR, ferritina, dímero D) y hallazgos de infiltración pulmonar en la tomografía computarizada	4 de abril de 2020	2 de febrero de 2020
IRCT20200408046990N2	Estudio aleatorizado, controlado, paralelo, triple ciego ^a Fase 3	Irán	40	Colchicina de 1 mg al día durante dos semanas	Placebo	Disminución en síntomas clínicos (fiebre, tos, disnea, mialgias), marcadores inflamatorios (PCR) y hallazgos de infiltración pulmonar en la tomografía computarizada	29 de abril de 2020	21 de septiembre 2020
IRCT20200418047126N1	Estudio aleatorizado, controlado, paralelo, ciego ^b Fase 3	Irán	100	Colchicina 1 mg al día durante 10 días	Placebo	Disminución en síntomas clínicos (fiebres), hallazgos de infiltración pulmonar en la tomografía computarizada y días de estancia hospitalaria	4 de mayo de 2020	20 de junio de 2020
2020-001841-38	Col-VID Estudio controlado, aleatorizado, abierto, con dos brazos Fase 3	España	240	Colchicina 0,5-1 mg vía oral	Tratamiento estándar	Mortalidad por todas las causas, y requerimiento de ventilación mecánica o ingreso en UCI	25 de mayo de 2020	No disponible
2020-001475-33	COLVID-19 Estudio controlado, aleatorizado, abierto, con dos brazos	Italia	308	Colchicina hasta 2 mg por 30 días vía oral	Tratamiento estándar	Mortalidad por todas las causas, y requerimiento de ventilación mecánica o ingreso en UCI	10 de mayo de 2020	No disponible
2020-001603-16	COLCHI-COVID Estudio controlado, aleatorizado, abierto Fase 3	España	1024	Colchicina 0,5 mg por 1 mes vía oral	Tratamiento estándar	Reducción de la tasa de muerte y las complicaciones pulmonares graves relacionadas con COVID-19	6 de abril de 2020	No disponible

– Tabla 2 (continuación)

ID	Diseño del ensayo	País	Tamaño de muestra	Intervención	Control ^c	Ocurrencia primaria	Fecha inicio / registro	Fecha esperada de fin	
2020-001689-12	MHIPS-2020-001	Estudio aleatorizado, controlado, doble ciego, multicéntrico Fase 3	España Reino Unido Francia Grecia	6000	Colchicina 0,5 mg cada 12 horas durante los primeros 3 días vía oral, seguido una vez al día durante 27 días	Placebo	Reducción de la tasa de mortalidad y las complicaciones pulmonares relacionadas con la COVID-19 con el tratamiento a corto plazo con colchicina	20 de marzo de 2020	Diciembre de 2020
2020-001258-23	ColCOVID19	Estudio controlado, aleatorizado Fase 2	Italia	310	Colchicina 1 mg al día vía oral + tratamiento estandarizado	Tratamiento estándar	Mejoría clínica en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 con neumonía y condiciones clínicamente estables	20 de abril de 2020	21 de diciembre de 2020
2020-001511-25IMIB-COLVID-2020-03		Estudio aleatorizado, controlado, abierto, con dos brazos Fase 3	España	102	Colchicina 0,5 mg vía oral	Tratamiento estándar	Deterioro clínico según la definición de la OMS a los 7, 14 y 28 días y concentración de IL-6 durante 28 días	14 de mayo de 2020	No disponible
2020-001113-21	NDPHRECOVERY	Estudio aleatorizado, controlado, abierto, con grupo paralelo Fase 2	Reino Unido	20?000	Colchicina 1,5 mg dosis de carga, seguido de 0,5 mg dos veces al día por vía oral o sonda nasogástrica durante 10 días en total	Tratamiento estándar	Tasa de mortalidad durante 28 días	7 de marzo de 2020	Diciembre de 2021
2020-002234-32	CONVINCE	Estudio aleatorizado, abierto, con cuatro brazos Fase 3	Bélgica	150	Colchicina hasta 1 mg vía oral	Tratamiento estándar	Tasa de mortalidad por todas las causas, tasa eliminación del SARS-CoV-2, requerimiento de hospitalización y eventos trombóticos vasculares mayores	26 de octubre de 2020	No disponible

OMS: Organización Mundial de la Salud.

^a No iniciado.^b Iniciado.^c Los detalles del manejo convencional no se describen en los registros.

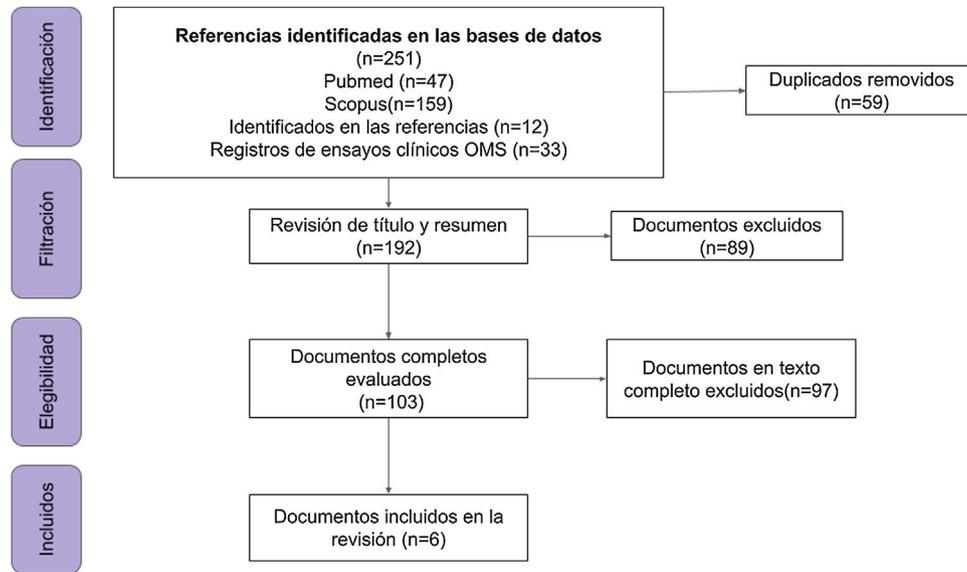


Figura 1 – Flujograma PRISMA.

Seguridad

El perfil de riesgo-beneficio fue favorable en las publicaciones incluidas en esta revisión. El efecto adverso más frecuentemente reportado por Deftereos et al. fue la diarrea aguda, la cual se reporta en 25 pacientes del grupo de intervención y 9 pacientes del grupo control ($p = 0,003$). Sin embargo, los investigadores reportaron un curso autolimitado de esta reacción adversa y una tasa del 3,6% de suspensión del fármaco¹⁵.

Discusión

Esta revisión exploratoria encontró estudios experimentales y observacionales que reportan una reducción de las tasas de mortalidad, ventilación mecánica y tiempo de estancia hospitalaria en pacientes con COVID-19 que recibieron colchicina. Los estudios sugieren la capacidad del medicamento de modular la respuesta inflamatoria, la tormenta de citocinas y la activación del inflammasoma, factores determinantes en la fisiopatología, el curso clínico y los resultados clínicos de los pacientes infectados con SARS-CoV-2. Aunque los resultados no han sido divulgados oficialmente, una nota de prensa del estudio COLCORONA publicada en enero del 2021 reportó que la administración de colchicina disminuye la tasa de hospitalización y mortalidad por COVID-19²⁰.

La colchicina ha sido ampliamente utilizada para enfermedades autoinmunes e inflamatorias como la gota, la fiebre mediterránea familiar, la miocarditis y la pericarditis, entre otras patologías^{21,22}. Por otro lado, se han reportado series de casos en pacientes con miocarditis por virus de Epstein-Barr y citomegalovirus que demuestran propiedades inmunomoduladoras y antivirales de la colchicina en dosis bajas (0,5 mg), con beneficios sobre la supervivencia general²³. En las infecciones virales, un importante componente del sistema inmunitario innato es el inflammasoma, expresado por monocitos y macrófagos²⁴⁻²⁶. El inflammasoma

interrumpe el transporte de mitocondrias mediado por microtúbulos al retículo endoplásmico, donde se ensambla el complejo NLRP3, lo que contribuye a la reducción de citocinas proinflamatorias o «tormenta de citocinas» (IL-1 β , IL-18 e IL-6), cruciales en la patogenia de las microangiopatías trombóticas y el SDRA asociados con la COVID-19. Además, debido a su capacidad antifibrótica y antiproliferativa, la colchicina disminuiría la rotura celular no controlada del epitelio pulmonar y posterior SDRA²⁶, y esto sugiere mecanismos que apoyan el potencial efecto protector de la colchicina frente a la mortalidad en la enfermedad grave y crítica²⁷⁻³².

Un reciente estudio clínico aleatorizado controlado analizó los efectos de la colchicina en población con obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) y síndrome metabólico, y encontró una regulación de moléculas inflamatorias o mediadores del sistema inmunitario innato (por ejemplo, la alfa 1-antiquimotripsina, mieloperoxidasa, C5a y ciclooxigenasa-2)³³. Debido a que la obesidad y la diabetes mellitus son factores de riesgo para la enfermedad grave por COVID-19^{2,17}, se deben seguir investigando las diferentes vías antiinflamatorias, inmunomoduladoras y cardioprotectoras de la colchicina con el fin de generar esquemas terapéuticos que disminuyan la mortalidad.

La lesión miocárdica asociada con el SARS-CoV-2 también contribuye a la mortalidad por COVID-19, incluso en ausencia de enfermedad cardiovascular preexistente. La tormenta de citocinas, la disfunción endotelial y el aumento de la actividad simpática promueven la isquemia miocárdica, la pericarditis y la miocarditis³⁴. Debido a que es limitada la literatura médica sobre el tratamiento con colchicina de los casos con COVID-19 que desarrollan manifestaciones cardiovasculares^{26,28,29}, es necesario conocer los resultados de los diversos estudios clínicos aleatorizados en fases iniciales de la enfermedad en pacientes no hospitalizados, así como el impacto sobre la mortalidad y la reducción en la necesidad de ventilación mecánica en pacientes hospitalizados^{35,36}.

En general, la colchicina es un medicamento bien tolerado, su eliminación se da mediante el transporte por la glicoproteína P, expresada en hepatocitos y túbulo renales proximales, y una cantidad menor es metabolizada por el citocromo CYP3A4^{21,26}. En el perfil de riesgo-beneficio los efectos adversos fueron leves y autolimitados, debido principalmente a alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea)^{15-19,37}. Algunos estudios cuestionan el uso de colchicina en el tratamiento de pacientes graves o críticos, puesto que aumentaría la entrada del virus, la carga viral y el riesgo de «tormentas de citocinas», factores asociados con peores desenlaces, como SDRA y muerte³⁸. Sin embargo, la literatura médica actual determina que el riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria después del tratamiento con colchicina se encuentra asociado con la administración de dosis supratrapéuticas^{38,39}, siendo poco probable desarrollar SDRA con dosis terapéuticas óptimas y ajustando estas mismas en pacientes con insuficiencia renal. La toxicidad medicamentosa por colchicina es rara, y generalmente se asocia con sobredosis, lo cual causa detención de la mitosis celular y disfunción multiorgánica⁴⁰. Los estudios reportados en nuestra revisión informaron reacciones adversas leves y autolimitadas como la diarrea aguda.

Resulta importante seguir investigando el papel de la colchicina en el tratamiento de pacientes con COVID-19. La mayoría de los registros de ensayos clínicos encontrados en esta revisión son aleatorizados, y evalúan los efectos de la colchicina en combinación con el tratamiento estándar o protocolizado para la COVID-19 en el grupo intervención. El brazo experimental en la mayoría de los estudios incluye un régimen de colchicina oral con dosis de carga y mantenimiento. Las ocurrencias o resultados primarios evaluarán la condición clínica (de acuerdo con la escala ordinal semicuantitativa sugerida por la OMS), la mortalidad por todas las causas, la necesidad de ventilación mecánica invasiva/unidad de cuidados intensivos, la duración de la estancia hospitalaria y el cambio en los marcadores pronósticos.

Limitaciones

Únicamente se utilizaron dos bases, PubMed/MEDLINE y Scopus, con publicaciones teóricas en inglés y español. Una limitante importante es el número relativamente pequeño de participantes en los estudios clínicos ya publicados y en desarrollo, que impide extrapolar los resultados y detectar diferencias en reacciones adversas no conocidas. Las revisiones exploratorias no incluyen una evaluación de la calidad de la evidencia, consecuente con el amplio material temático de la pregunta de investigación^{11,12}. Es necesario esperar los resultados de los estudios clínicos en desarrollo, con el fin de mejorar la calidad de la evidencia existente y establecer, en la medida de lo posible, esquemas terapéuticos que impacten en las complicaciones y mortalidad de la enfermedad.

Conclusiones

Esta revisión exploró la eficacia y la seguridad de la colchicina en pacientes con COVID-19. Si bien, se conocen diversos mecanismos de acción antivirales e inmunomoduladores benéficos

ante la hiperinflamación y la liberación de citocinas características de esta infección, únicamente se encontró un ensayo clínico que respaldara la disminución en marcadores inflamatorios pronósticos y el tiempo de estancia hospitalaria. Estudios de cohorte prospectivo y retrospectivo demostraron una mayor tasa de egreso hospitalario y una menor tasa de mortalidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rcreu.2021.02.002](https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.02.002).

BIBLIOGRAFÍA

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Naserghandi A, Allameh SF, Saffarpour R. All about COVID-19 in brief. *New Microbes New Infect*. 2020;35:100678, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100678>.
- Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol*. 2020;214, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>.
- Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020;27:1451-4, <http://dx.doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>.
- Castaño-Rodríguez C, Honrubia JM, Gutiérrez-Álvarez J, DeDiego ML, Nieto-Torres JL, Jimenez-Guardeño JM, et al. Role of severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporins E, 3a, and 8a in Replication and Pathogenesis. *mBio*. 2018 9:e02325-2417, <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.02325-17>.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239-42, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Hénao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al., WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - Interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med*. 2020;384:497-511, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>.
- Pimentel J, Laurie C, Cockcroft A, Andersson N. Clinical studies assessing the efficacy, effectiveness and safety of remdesivir in management of COVID-19: A scoping review. *Br J Clin Pharmacol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.14677>.
- Baden LR, Rubin EJ. Covid-19 - The search for effective therapy. *N Engl J Med*. 2020;382:1851-2, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe2005477>.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033-4, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).

11. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*. 2005;8:19–32, <http://dx.doi.org/10.1080/1364557032000119616>.
12. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci*. 2010;5:69, <http://dx.doi.org/10.1186/1748-5908-5-69>.
13. World Health Organization (WHO). WHO registry network [Internet]. 2020 [consultado: 28 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/ictrp/network/primary/en/>.
14. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169:467, <http://dx.doi.org/10.7326/M18-0850>.
15. Devereux SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, et al. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: The GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2013136, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136>.
16. Scarsi M, Piantoni S, Colombo E, Airó P, Richini D, Miclini M, et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1286–9, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217712>.
17. Gendelman O, Amital H, Bragazzi NL, Watad A, Chodick G. Continuous hydroxychloroquine or colchicine therapy does not prevent infection with SARS-CoV-2: Insights from a large healthcare database analysis. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102566, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102566>.
18. Sandhu T, Tieng A, Chilimuri S, Franchin G. A case control study to evaluate the impact of colchicine on patients admitted to the hospital with moderate to severe COVID-19 infection. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2020;2020:8865954, [1155/2020/8865954](https://doi.org/10.1155/2020/8865954).
19. Brunetti L, Diawara O, Tsai A, Firestein BL, Nahass RG, Poiani G, et al. Colchicine to weather the cytokine storm in hospitalized patients with COVID-19. *J Clin Med*. 2020;9:2961, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9092961>.
20. Quebec researchers say they have found the first effective tablet drug to fight the coronavirus. *CTV News* [Internet]. [consultado 27 Ene 2021]. Disponible en: <https://montreal.ctvnews.ca/quebec-researchers-say-they-have-found-an-effective-drug-to-fight-covid-19-1.5279310>.
21. Shah SR, Alweis R, Shah SA, Arshad M, Manji A, Arfeen A, et al. Effects of colchicine on pericardial diseases: a review of the literature and current evidence. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2016;6(31957), <http://dx.doi.org/10.3402/jchimp.v6.31957>.
22. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. *Clin Ther*. 2014;36:1465–79, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.07.017>.
23. Gultekin N, Kucukates E. Microtubule inhibition therapy by colchicine in severe myocarditis especially caused by Epstein-Barr and cytomegalovirus co-infection during a two-year period: a novel therapeutic approach. *J Pak Med Assoc*. 2014;64:1420–3, <https://doi.org/10.1016/j.pakmed.2014.07.017>.
24. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine—Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45:341–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.06.013>.
25. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440:237–41, <http://dx.doi.org/10.1038/nature04516>.
26. Schlesinger N, Firestein BL, Brunetti L. Colchicine in COVID-19: an old drug, new use. *Curr Pharmacol Rep*. 2020;1–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s40495-020-00225-6>.
27. Kanduc D, Shoenfeld Y. On the molecular determinants of the SARS-CoV-2 attack. *Clin Immunol*. 2020;215(108426):26, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2020.1084>.
28. Gandolfini I, Delsante M, Fiaccadori E, Zaza G, Manenti L, Degli Antoni A, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2020;20:1941–3, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.15891>.
29. Mansouri N, Marjani M, Tabarsi P, von Garnier C, Mansouri D. Successful treatment of Covid-19 associated cytokine release syndrome with colchicine. a case report and review of literature. *Immunol Invest*. 2020:1–7, <http://dx.doi.org/10.1080/08820139.2020.1789655>.
30. Della-Torre E, Della-Torre F, Kusanovic M, Scotti R, Ramirez GA, Dagna L, et al. Treating COVID-19 with colchicine in community healthcare setting. *Clin Immunol*. 2020;217:108490, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2020.108490>.
31. Demertzis ZD, Dagher C, Malette KM, Fadel RA, Bradley PB, Brar I, et al. Cardiac sequelae of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical case series. *Eur Heart J Case Rep*. 2020;4:1–6, <http://dx.doi.org/10.1093/ehjcr/yttaa179>.
32. Sauer F, Dagenat C, Couppe P, Jochum G, Leddet P. Pericardial effusion in patients with COVID-19: case series. *Eur Heart J Case Rep*. 2020;4:1–7, <http://dx.doi.org/10.1093/ehjcr/yttaa287>.
33. Demidowich AP, Levine JA, Apps R, Cheung FK, Chen J, Fantoni G, et al. Colchicine's effects on metabolic and inflammatory molecules in adults with obesity and metabolic syndrome: results from a pilot randomized controlled trial. *Int J Obes*. 2020;44:1793–9, <http://dx.doi.org/10.1038/s41366-020-0598-3>.
34. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:911–5, <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.1828>.
35. Devereux S, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos G, Giotaki SG, Cleman M, et al. Colchicine as a potent anti-inflammatory treatment in COVID-19: can we teach an old dog new tricks? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6:255, <http://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa033>.
36. Imazio M, Brucato A, Lazaros G, Andreis A, Scarsi M, Klein A, et al. Anti-inflammatory therapies for pericardial diseases in the COVID-19 pandemic: safety F potentiality. *Cardiovasc Med J (Hagerstown)*. 2020;21:625–9, <http://dx.doi.org/10.2459/JC.M.0000000000001059>.
37. Haslak F, Yildiz M, Adrovic A, Sahin S, Koker O, Aliyeva A, et al. Management of childhood-onset autoinflammatory diseases during the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int*. 2020;40:1423–31, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-020-04645-x>.
38. Maurizi M, Delorme N, Laprévotte-Heully MC, Lambert H, Larcen A. [Acute respiratory distress syndrome in adults in colchicine poisoning]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1986;5:530–2, [http://dx.doi.org/10.1016/s0750-7658\(86\)80041-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0750-7658(86)80041-7).
39. Cumhur Cure M, Kucuk A, Cure E. Colchicine may not be effective in COVID-19 infection; it may even be harmful? *Clin Rheumatol*. 2020;39:2101–2, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-020-05144-x>.
40. McLoughlin EC, O'Boyle NM. Colchicine-binding site inhibitors from chemistry to clinic: a review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13, <http://dx.doi.org/10.3390/ph13010008>.