

Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. Tardif JC et al. N Engl J Med 2019; 381 (26): 2497 – 2505.

Sala de Sesiones UCI Hospital Universitari La Fe. 30 - ENERO - 2020

Marcos Barrios, María Díaz, Paula Cantón, Elena Sancho, Silvia Palacios, Ignacio Guillén, Raquel Tronchoni, Andrea Viviani, Carlos Verdeguer, Carmen Carrasco, M^a Ángeles Padrós, Almudena Martínez, Irene Díaz-Plaza, Rubén Fortea, Cristina Maya, M^a Jesús Broch, Joaquín Arguedas, Miguel Ángel García

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico?

Preguntas de eliminación

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?

Una pregunta debe definirse en términos de:

- *La población de estudio.*
- Criterios de inclusión:
 - adultos ≥ 18 años
 - con infarto agudo de miocardio en los 30 días previos a su inclusión en el estudio, se han sometido a procedimientos de revascularización coronaria planeada, y se han tratado según las guías clínicas que incluye el “uso intensivo” de estatinas.
- Criterios de exclusión:
 - fallo cardíaco grave, FEVI $< 35\%$,
 - ictus en los 3 meses previos,
 - infarto de miocardio tipo 2,
 - cirugía de bypass coronario planeada o previa -en los 3 meses previos-,
 - historia de cáncer no cutáneo en los 3 años previos,
 - enfermedad inflamatoria intestinal o diarrea crónica,
 - enfermedad neuromuscular,
 - elevación de CK no transitoria > 3 veces el límite superior de normalidad -a menos que sea debida a un infarto de miocardio-,
 - anomalías hematológicas no transitorias clínicamente importantes,
 - enfermedad renal grave con creatinina sérica > 2 veces límite superior del rango normal, hepatopatía grave, abuso de drogas o alcohol,
 - tratamiento con corticoides sistémicos actual o pautado a largo plazo,
 - antecedente de hipersensibilidad a colchicina clínicamente significativa.
- *La intervención realizada.*

Grupo intervención: recibe colchicina 0,5 mg oral / día (dosis bajas).

Grupo control: recibe placebo. Ambos los aporta Pharmascience.

- *Los resultados considerados.*

Resultado primario: compuesto de muerte por causas cardiovasculares, parada cardíaca reanimada, infarto de miocardio, ictus u hospitalización urgente por angina que lleva a revascularización coronaria.

Resultados secundarios: evento combinado de los primeros 4 eventos del resultado primario (excluir hospitalización urgente por angina que supone la realización de coronariografía). Y la valoración de cada evento incluido en el resultado primario, medido de forma individual. Y diferencia de niveles de PCR a los 6 meses frente a basal de PCR, y diferencia de número de leucocitos/mm³ a los 12 meses frente al basal.

2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?

- *¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?*

Se describe como aleatorizado, con distribución al azar de los enfermos en una ratio 1:1 a colchicina vs placebo.

El Centro Coordinador en Innovaciones en Salud de Montreal realizó labores de coordinación, manejo de datos, monitorización del sitio y revisión y análisis estadístico. No aclara si la secuencia de aleatorización se generó en este organismo, pero da la impresión que sí. Tampoco aclara el método de aleatorización (y por tanto, si es adecuada la ocultación de la secuencia de aleatorización).

3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?

- *¿El seguimiento fue completo?*
- *¿Se interrumpió precozmente el estudio?*
- *¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?*

Se aleatorizaron 4745 pacientes: 2366 a colchicina y 2379 a placebo, entre diciembre 2015 y agosto 2018, con seguimiento mediano de 22,6 meses.

Al final del estudio se tuvieron pérdidas del paciente sin saber si el enfermo sigue vivo o muerto (23 pacientes, 0,5%) (flowchart, figura 1).

Aclara en el apartado STATISTICAL ANALYSIS su intención de realizar “análisis por intención de tratar”. También aclara que realizará análisis por protocolo -en enfermos sin desviaciones graves del protocolo-. En el momento que aparece el evento mortalidad por causa cardiovascular, sus datos están censurados desde el momento del fallecimiento.

Preguntas de detalle

4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?

Describe el estudio como doble ciego (pacientes y clínicos).

También aclara que realiza una evaluación ciega del resultado: los resultados evaluados por el estudio se valoraron por un comité de evaluación constituido por cardiólogos y neurólogos que eran ciegos al tratamiento que recibía el paciente.

5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?

- *En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc*

Características basales: los enfermos se incluyeron en el trabajo tras 13,5 días de media tras el IAM. Los pacientes fueron valorados en 167 hospitales en 12 países (Canadá, Francia, Italia, Portugal, Polonia, UK, Alemania, República Checa, Líbano, Túnez, Argentina y Chile). 13,5 días tras infarto agudo de miocardio, edad media 60,6 años, 19,2% mujeres, 20,2% diabéticos. 93% pacientes desarrollaron intervencionismo coronario por su infarto de miocardio. Tomaron AAS, un segundo antiagregante y una estatina entre el 98-99% de pacientes.

Tabla 1. Predominio de hombres (80,1-81,6%) y raza blanca (73-72,1%). Las características basales de los enfermos son aproximadamente las mismas, debido a que la aleatorización cumple su tarea de distribuir pacientes al azar, con lo que las características de los pacientes en ambos grupos son prácticamente las mismas.

6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?

En la publicación de métodos previa del estudio se aclara que “los enfermos tomarán comprimidos de la medicación del estudio, colchicina o placebo, 1 vez al día. Además visitarán al doctor del estudio 2 veces por año y harán 2 llamadas por teléfono, de forma alternante.

No aclara si hubo “trato diferencial” entre una rama y otra. Al no aclarar si el placebo era “organolépticamente distinto” que la colchicina, no sabemos si el enfermo puede sospechar si recibía tratamiento activo o no. De todos modos, es bastante improbable.

B. ¿Cuáles son los resultados?

7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron?

8. ¿Cuál es la precisión de este efecto? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?

Compara la proporción del resultado primario entre ambos grupos con la realización del log-rank test, con el cálculo de un Hazard Ratio (HR) a partir del modelo de riesgos proporcionales de Cox. También hace cálculos del tiempo hasta presentar el resultado.

El tratamiento se interrumpió durante el seguimiento del estudio en un 18,4% de enfermos con colchicina y en el 18,7% en el grupo placebo -con duración media de tratamiento de 7,1 y 6,1 meses en el grupo colchicina y grupo control, respectivamente-. De forma global, la duración mediana fue 19,6 meses en el grupo colchicina y 19,5 meses en el grupo control.

Resultado principal: 5,5% en el grupo experimental vs 7,1% en el grupo control. HR 0,77. Valorado de forma puntual al final del periodo de seguimiento, RAR 1,6%, NNT 62 (33 – 500). Se trata de un resultado heterogéneo, no se puede interpretar intuitivamente si hablamos de que por cada 62 pacientes a los que se les administra colchicina, o cada 500 en el caso de los casos, se evita 1 evento objetivo y de peso (“muerte cardiovascular”), o 1 evento más “blando” (un ictus, posiblemente de mayor o menor importancia, o un evento algo subjetivo como “la necesidad de ingreso hospitalario que conduzca a revascularización coronaria”). La figura de incidencia acumulada del evento primario combinado muestra curvas prácticamente superpuestas.

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	2379	2366
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	170	131
Pacientes evaluados	2379	2366
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95 %
RA control	7,1%	6,1% a 8,2%
RA experimental	5,5%	4,6% a 6,5%
RR	0,77	0,62 a 0,97
RRR	-22,5%	-37,9% a -3,4%
RAR	-1,6%	-3,0% a -0,2%
NNT	62	33 a 500
OR	0,76	0,60 a 0,96

Incluyendo sólo pacientes según el análisis por protocolo, el resultado es discretamente más a favor de colchicina: riesgo atribuible RA en grupo colchicina 5,1% vs RA grupo control 7,1%, con HR 0,71.

El evento secundario combinado arroja resultados similares: 4,7 vs 5,5% (estimación de intervalo de confianza al 95% con resultados no significativos).

Valorando por separado los componentes del resultado primario, se observa que esta diferencia se produce a costa de reducción de incidencia en los eventos de menor importancia. La comparación de ictus en ambas ramas proporciona un resultado con diferencia estadísticamente significativa: RA grupo experimental 0,8% vs RA grupo control 0,2%, que permite estimar un NNT 170 (IC 95% 100 – 500).

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	2379	2366
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	19	5
Pacientes evaluados	2379	2366
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95 %
RA control	0,8%	0,4% a 1,2%
RA experimental	0,2%	0,0% a 0,4%
RR	0,26	0,10 a 0,71
RRR	-73,5%	-90,1% a -29,3%
RAR	-0,6%	-1,0% a -0,2%
NNT	170	100 a 500
OR	0,26	0,10 a 0,71

Resultados análogos se obtienen al comparar la hospitalización por necesidad de coronariografía urgente: comparación de RA 2,1 y 1,1%, con NNT 96 (56 – 333).

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	2379	2366
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	50	25
Pacientes evaluados	2379	2366
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95 %
RA control	2,1%	1,5% a 2,7%
RA experimental	1,1%	0,6% a 1,5%
RR	0,50	0,31 a 0,81
RRR	-49,7%	-68,8% a -19,0%
RAR	-1,0%	-1,8% a -0,3%
NNT	96	56 a 333
OR	0,50	0,31 a 0,81

En el pequeño subgrupo de pacientes en los que se dispone de niveles de PCR y leucocitos/mm³, no hay diferencias significativas entre ambos grupos.

En cuanto a eventos secundarios, la tasa de diarrea es similar entre grupos, y las tasas de diarrea y de neumonía es pequeña, aunque algo mayor en el grupo de colchicina (9,7 y 8,9% para el primer resultado, y de 0,9% y 0,4% para la presencia de neumonía, con una RAR 0,5% y un NNH de 193 (100-1000). No se describen muertes en el seno de complicaciones infecciosas.

C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?

- *¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?*

Elevado número de criterios de exclusión. No muy amplia validez externa. Pacientes estables, con seguimiento crónico, no se trata de pacientes agudos/graves.

10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?

- *En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?*

Aparentemente sí están valorados todos los resultados de importancia clínica. Aunque el seguimiento clínico no es demasiado largo (23 meses), por lo que quizá la tasa de eventos adversos es menor que la presentable con un seguimiento mayor. Y se aplica sólo a enfermos con un infarto de miocardio reciente.

Quizá un seguimiento mayor aportase más beneficios clínicos, como en algunos seguimientos a largo plazo de tratamientos de la cardiopatía isquémica. Pero el problema es el soporte económico que precisaría el laboratorio patrocinador, una ingente cantidad de dinero para prolongar el estudio 1 o 2 años más.

La valoración de un evento combinado siempre despierta polémicas. La posible plausibilidad biológica de los eventos que se suman (ictus, daño coronario medido de distintas medidas, claudicación intermitente, etc) puede explicar en parte la justificación de estos eventos combinados. Lo que es menos defendible el resumir en un número elementos evolutivos con distinta gravedad como “muerte” (evento duro); “ictus” (no queda claro si con mucha o poca repercusión funcional); o finalmente “hospitalización urgente por angina que conduce a un estudio coronariográfico” o como dicen en otros trabajos “necesidad de un estudio coronariográfico” (mucho menos duro, y muy influenciado por muchos elementos del estudio).

No queda claro si la causa de la PCR reanimada es cardíaca o secundaria al IAM.

11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?

- *Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?*

La inflamación parece jugar un papel central en la aterosclerosis y en los eventos coronarios agudos. De ahí la utilidad teórica de los fármacos antiinflamatorios en el tratamiento a medio – largo plazo de los enfermos con SCA. Pero se han investigado distintos fármacos, con distintos mecanismos antiinflamatorios, con la intención de

reducir los eventos adversos en relación a los SCA: inhibidores directa de la interleuquina IL1beta, acción antiinflamatoria inespecífica como el metotrexate, e inhibición de la polimerización de la tubulina y la formación de microtúbulos como la colchicina. Pero no se ha encontrado aún esa diana que consiga mejorar esa compleja cascada inflamatoria.

En cuanto al escenario:

- Las distintas alternativas antiinflamatorias aparentemente son insuficientes para lograr mejorías del curso evolutivo.
- El tratamiento con colchicina no parece caro: 2,44 – 3 € para una caja de 40 comprimidos (búsqueda en Google). Pero toca valorar complicaciones (diarreas), y el dudoso efecto clínico a 1,5 años vista. No siendo efectivo no tiene sentido plantearse si es coste-efectivo.