Sesión CASPe

Miguel Mendoza Pérez
R2 Medicina Interna

Hoy vamos a revisar...

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction

Jean-Claude Tardif, M.D., Simon Kouz, M.D., David D. Waters, M.D., Olivier F. Bertrand, M.D., Ph.D., Rafael Diaz, M.D., Aldo P. Maggioni, M.D., Fausto J. Pinto, M.D., Ph.D., Reda Ibrahim, M.D., Habib Gamra, M.D., Ghassan S. Kiwan, M.D., Colin Berry, M.D., Ph.D., José López-Sendón, M.D., Petr Ostadal, M.D., Ph.D., Wolfgang Koenig, M.D., Denis Angoulvant, M.D., Jean C. Grégoire, M.D., Marc-André Lavoie, M.D., Marie-Pierre Dubé, Ph.D., David Rhainds, Ph.D., Mylène Provencher, Ph.D., Lucie Blondeau, M.Sc., Andreas Orfanos, M.B., B.Ch., Philippe L. L'Allier, M.D., Marie-Claude Guertin, Ph.D., and François Roubille, M.D., Ph.D.

ABSTRACT

- Ensayo clínico. N: 4745
- Rama tratamiento y rama placebo (1:1)
- Aleatorizados.
- Doble ciego.

Preguntas de eliminación

1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? *Una pregunta debe definirse en términos de:* *- La población de estudio.* *- La intervención realizada.* *- Los resultados considerados.*	☐ SÍ	☐ NO SÉ	☐ NO
2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? *- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?*	☐ SÍ	☐ NO SÉ	☐ NO
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?*	☐ SÍ	☐ NO SÉ	☐ NO

CASPe

Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender un Ensayo Clínico. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I. p.5-8.

¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? (I)

» La población:

TRIAL POPULATION

Adult patients were eligible if they had had a myocardial infarction within 30 days before enrollment, had completed any planned percutaneous revascularization procedures, and were treated according to national guidelines that included the intensive use of statins. Patients were excluded

➡ Prev. Sec.

Criterios de exclusión: se establecen para evitar los factores de confusión del endpoint primario (ICC con FEVI deprimida, ictus en los 3 meses previous, intervención coronaria en los 3 años previos…) y de los efectos adversos esperados de la colchicina (discrasias sanguíneas, diarrea crónica, elevación de CPK).

¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? (II)

La intervención: introducción de 0.5 mg de colchicina oral diario.

Los resultados: end-point primario de eficacia compuesto

- *Muerte de causa cardiovascular*
- *Parada cardíaca reanimada*
- *Infarto de miocardio*
- *Ictus*
- *Hospitalización urgente por angina inestable que precisa de revascularización coronaria*

1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? *Una pregunta debe definirse en términos de:* *- La población de estudio.* *- La intervención realizada.* *- Los resultados considerados.*	☐ SÍ	☐ NO SÉ	☐ NO

Sin embargo, los efectos adversos no forman parte de ningún endpoint primario o secundario establecido a pesar de que la seguridad forma parte del título del estudio

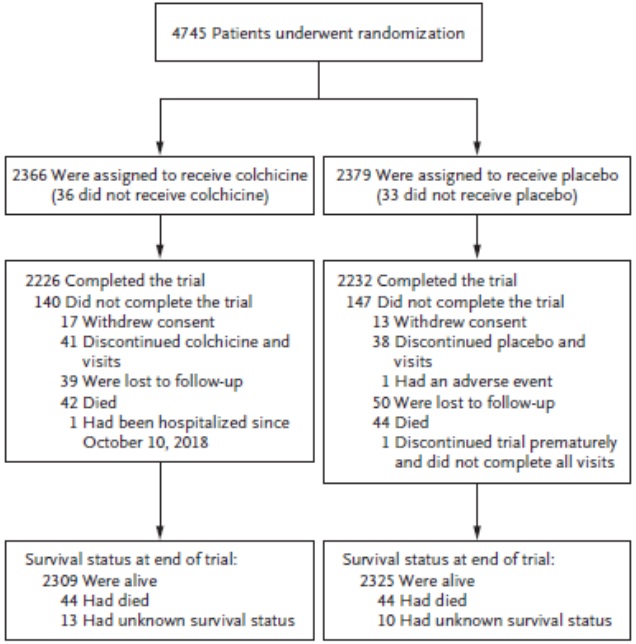
¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?

METHODS

We performed a randomized, double-blind trial involving patients recruited within 30 days after a myocardial infarction. The patients were randomly assigned to receive either low-dose colchicine (0.5 mg once daily) or placebo. The primary efficacy end point was a composite of death from cardiovascular causes, resuscitated cardiac arrest, myocardial infarction, stroke, or urgent hospitalization for angina leading to coronary revascularization. The components of the primary end point and safety were also assessed.

2	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? *- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?*	☐ SÍ	☐ NO SÉ ☐ NO

¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? (I)



» *¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?*

Sí, gracias a que hubo poco efecto de entrecruzamiento entre grupos.

¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? (II)

» *¿El seguimiento fue completo? ¿Se interrumpió precozmente el estudio?*

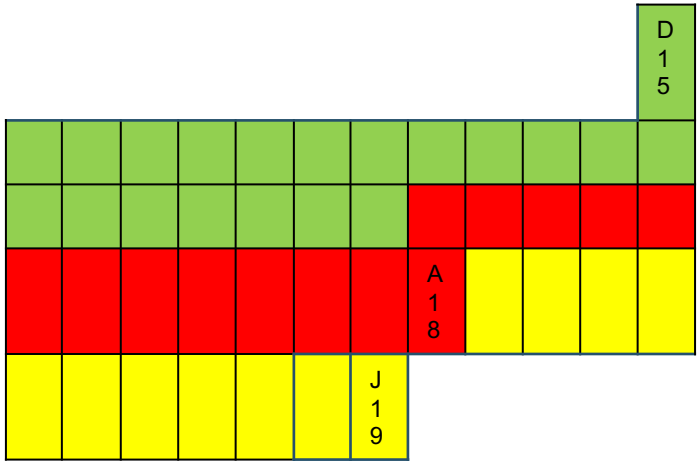
The trial design assumed an event rate of 7% in the placebo group at 24 months, an 18-month recruitment period during which patients would be uniformly recruited, a 24-month minimum follow-up period, and a 1% annual rate of loss to follow-up or withdrawal of consent.

RESULTS

PATIENTS

Trial enrollment began in December 2015 and was completed in August 2018; the last trial visit was in July 2019. A total of 4745 patients under-

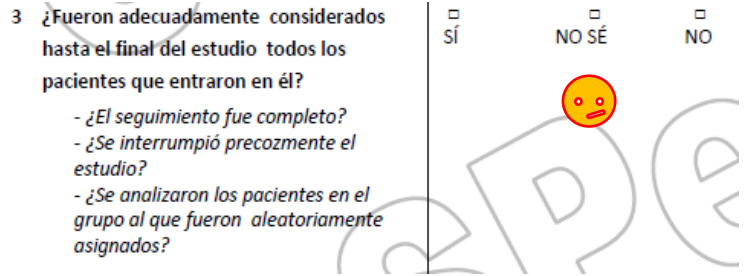
¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? (III)



De los 33 meses de reclutamiento (diciembre 2015 a agosto de 2018) en

13

de ellos se reclutaron pacientes en los cuales no se aseguró el período mínimo de 24 meses que se había protocolizado. Teóricamente, debió finalizar el seguimiento en agosto de 2018.



Preguntas de detalle

4 ¿Se mantuvo el cegamiento a: - *Los pacientes.* - *Los clínicos.* - *El personal del estudio.*	☐ SÍ	☐ NO SÉ	☐ NO
5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? *En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.*	☐ SÍ	☐ NO SÉ	☐ NO
6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	☐ SÍ	☐ NO SÉ	☐ NO

manuscript. The first author and the lead statistician (also an author) prepared the first draft of the manuscript, had full access to the trial database, and generated statistical analyses; they

CASPe

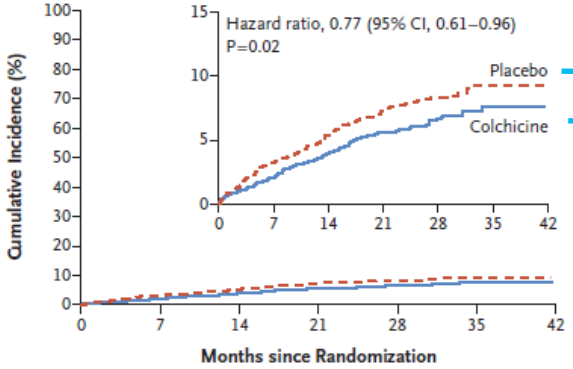
¿Fueron similares los grupos al inicio del ensayo?
¿Al margen de la intervención los grupos fueron tratados de igual modo?

Characteristic	Colchicine (N=2366)	Placebo (N=2379)
Age — yr	60.6±10.7	60.5±10.6
Female sex — no. (%)	472 (19.9)	437 (18.4)
White race — no./total no. (%)†	1350/1850 (73.0)	1329/1844 (72.1)
Body-mass index	28.2±4.8	28.4±4.7
Current smoking — no./total no. (%)	708/2366 (29.9)	708/2377 (29.8)
Hypertension — no. (%)	1185 (50.1)	1236 (52.0)
Diabetes — no. (%)	462 (19.5)	497 (20.9)
History of myocardial infarction — no. (%)	370 (15.6)	397 (16.7)
History of PCI — no. (%)	392 (16.6)	406 (17.1)
History of CABG — no. (%)	69 (2.9)	81 (3.4)
History of heart failure — no. (%)	48 (2.0)	42 (1.8)
History of stroke or TIA — no. (%)	55 (2.3)	67 (2.8)
Time from index myocardial infarction to randomization — days	13.4±10.2	13.5±10.1
PCI for index myocardial infarction — no./total no. (%)	2192/2364 (92.7)	2216/2375 (93.3)
Medication use — no. (%)		
Aspirin	2334 (98.6)	2352 (98.9)
Other antiplatelet agent	2310 (97.6)	2337 (98.2)
Statin	2339 (98.9)	2357 (99.1)
Beta-blocker	2116 (89.4)	2101 (88.3)

¿ Cuáles fueron los resultados? (I)

7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?

¿Qué desenlaces se midieron?
¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?



No. at Risk							
Placebo	2379	2261	1854	1224	622	144	0
Colchicine	2366	2284	1868	1230	628	153	0

Figure 2. Cumulative Incidence of Cardiovascular Events (Intention-to-Treat Population).

¿ Cuáles fueron los resultados? (II)

8 ¿Cuál es la precisión de este efecto?

¿Cuáles son sus intervalos de confianza?

End Point	Colchicine (N=2366)	Placebo (N=2379)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	number (percent)			
Primary composite end point	131 (5.5)	170 (7.1)	0.77 (0.61–0.96)	0.02†
Components of primary end point				
Death from cardiovascular causes	20 (0.8)	24 (1.0)	0.84 (0.46–1.52)	
Resuscitated cardiac arrest	5 (0.2)	6 (0.3)	0.83 (0.25–2.73)	
Myocardial infarction	89 (3.8)	98 (4.1)	0.91 (0.68–1.21)	
Stroke	5 (0.2)	19 (0.8)	0.26 (0.10–0.70)	
Urgent hospitalization for angina leading to revascularization	25 (1.1)	50 (2.1)	0.50 (0.31–0.81)	

¿Pueden ayudarnos estos resultados? (I)

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

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

☐ SÍ ☐ NO SÉ ☐ NO ✖

Characteristic	(N=2366)	(N=2379)
Age — yr	60.6±10.7	60.5±10.6
History of heart failure — no. (%)	48 (2.0)	42 (1.8)
History of stroke or TIA — no. (%)	55 (2.3)	67 (2.8)

Pacientes eliminados por criterios de exclusión:

1. ICC con FEVI deprimida
2. IRC severa
3. Alteraciones hematológicas crónicas (anemia)

¿Pueden ayudarnos estos resultados? (II)

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

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

☐ SÍ ☐ NO SÉ ☐ NO

Los efectos adversos no han formado parte de ningún endpoint primario o secundario establecido, aunque sí se han realizado estudios estadísticos, algunos con significación estadística.

No se ha valorado la mortalidad por todas las causas.

Event	Colchicine (N=2330)	Placebo (N=2346)	P Value
	number of patients (percent)		
Any related adverse event†	372 (16.0)	371 (15.8)	0.89
Adverse events			
Gastrointestinal event	408 (17.5)	414 (17.6)	0.90
Diarrhea	225 (9.7)	208 (8.9)	0.35
Nausea	43 (1.8)	24 (1.0)	0.02
Flatulence	15 (0.6)	5 (0.2)	0.02
Gastrointestinal hemorrhage	7 (0.3)	5 (0.2)	0.56
Anemia	14 (0.6)	10 (0.4)	0.40
Leukopenia	2 (0.1)	3 (0.1)	0.66
Thrombocytopenia	3 (0.1)	7 (0.3)	0.21
Serious adverse events			
Any serious adverse event‡	383 (16.4)	404 (17.2)	0.47
Gastrointestinal event	46 (2.0)	36 (1.5)	0.25
Infection	51 (2.2)	38 (1.6)	0.15
Pneumonia	21 (0.9)	9 (0.4)	0.03
Septic shock	2 (0.1)	2 (0.1)	0.99
Hospitalization for heart failure	25 (1.1)	17 (0.7)	0.21
Cancer§	43 (1.8)	46 (2.0)	0.77

¿Pueden ayudarnos estos resultados? (II)

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

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

☐ SÍ ✅

☐ NO

Sí, porque la colchicina es un fármaco potencialmente efectivo y de fácil acceso con un perfil de seguridad a largo plazo desconocido. Aunque los efectos gastrointestinales suelan ser reversibles y con recuperación en días o semanas tras la retirada o la bajada de dosis[1] , ha habido casos letales relacionados con su administración [2], por lo que se necesitan estudios para encontrar el equilibrio de riesgo-beneficio.

1. Leung YY , Yao Hui LL , Kraus VB. Colchicine—update on mechanisms of action and therapeutic uses . *Semin Arthritis Rheum* 2015 ;45 :341 –50

2. Mullins M , Cannarozzi AA , Bailey TC , Ranganathan P. Unrecognized fatalities related to colchicine in hospitalized Patients . *Clin Toxicol* 2011 ;49 :648 –52.

CONCLUSIONES

- A pesar del título, atendiendo a su diseño es un estudio mucho más orientado a la eficacia que a la seguridad, ya que no analiza ningún efecto adverso en sus endpoints primarios ni scundarios
- La colchicina es un fármaco prometedor como prevención secundaria de los MACE tras infarto de miocardio, pero el endpoint compuesto diseñado en este estudio muestra resultados heterogéneos e incongruentes con respecto a los ítems que lo componen, por lo que se requiere más estudios para delimitar su efecto real.
- El seguimiento de menos de 2 años y su finalización precoz hace difícil extraer conclusiones sbre su eficacia o seguridad a medio o largo plazo.
- Por los criterios de exclusión y la mediana de la edad, es una población difícilmente aplicable a la población de medicina interna, pero puede tener mucha validez en consultas de cardiología y de riesgo cardiovascular.

¿Preguntas?

¿Opiniones?

¿Aportaciones?

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN