

## Artículo original

## Colchicina administrada en el primer episodio de pericarditis aguda idiopática: estudio multicéntrico abierto y aleatorizado

Antonia Sambola<sup>a</sup>, Ivo Roca Luque<sup>a</sup>, Jordi Mercé<sup>b</sup>, Joan Alguersuari<sup>c</sup>, Jaume Francisco-Pascual<sup>a</sup>, David García-Dorado<sup>a</sup> y Jaume Sagristà-Sauleda<sup>a,\*</sup><sup>a</sup> Servei de Cardiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Barcelona, España<sup>b</sup> Servei de Cardiologia, Hospital Universitari Joan XXII, Tarragona, España<sup>c</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, Baleares, España

## Historia del artículo:

Recibido el 27 de mayo de 2018

Aceptado el 22 de noviembre de 2018

On-line el 28 de marzo de 2019

## Palabras clave:

Pericarditis aguda idiopática  
Pericarditis recurrente  
Pericarditis recidivante  
Colchicina

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Se dispone de poca información sobre el beneficio real de la administración de colchicina en el primer episodio de pericarditis aguda idiopática (PAI). El objetivo principal del presente estudio es evaluar la eficacia real de la colchicina en pacientes con PAI que no toman corticoides.**Métodos:** Estudio multicéntrico abierto y aleatorizado. Se aleatorizó en 2 grupos a los pacientes con un primer episodio de PAI (no secundario a lesión cardíaca o enfermedad del tejido conectivo): A, con tratamiento antiinflamatorio convencional más colchicina durante 3 meses, y B, con tratamiento antiinflamatorio convencional solamente. Ningún paciente tomaba corticoides. El objetivo primario del estudio fue la aparición de episodios recurrentes de pericarditis. El objetivo secundario fue el tiempo hasta la primera recurrencia. El seguimiento fue de 24 meses.**Resultados:** Se aleatorizó a 110 pacientes (el 83,6% varones; media de edad, 44 ± 18,3 años) a los grupos A (59 pacientes) y B (51 pacientes). No se encontraron diferencias entre ambos grupos en las características basales, las características clínicas del episodio índice o el tipo de tratamiento antiinflamatorio administrado. Completaron el seguimiento 102 pacientes (92,7%). No se encontraron diferencias entre los grupos en la tasa de pericarditis recurrente (12 pacientes [10,9%]; grupo A frente a grupo B, el 13,5 frente al 7,8%; p = 0,34). El tiempo hasta la primera recurrencia (9,6 ± 9,0 frente a 8,3 ± 10,5 meses; p = 0,80) no fue diferente entre los grupos.**Conclusiones:** En pacientes con un primer episodio de PAI que no habían tomado corticoides, no parece que la adición de colchicina al tratamiento antiinflamatorio convencional reduzca la tasa de recurrencias. Registro de ensayos clínicos: URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>. Identificador: EudraCT 2009-011258-16.

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Colchicine Administered in the First Episode of Acute Idiopathic Pericarditis: A Randomized Multicenter Open-label Study**

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** There is a paucity of information about the real benefit of colchicine administration in the first episode of acute idiopathic pericarditis (AIP). The main objective of the present study was to assess the real efficacy of colchicine in patients with AIP who did not receive corticosteroids.**Methods:** Randomized multicenter open-label study. Patients with a first episode of AIP (not secondary to cardiac injury or connective tissue disease) were randomized into 2 groups: group A received conventional anti-inflammatory treatment plus colchicine for 3 months, and group B received conventional anti-inflammatory treatment only. None of the patients received corticosteroids. The primary endpoint was the appearance of recurrent episodes of pericarditis. The secondary endpoint was the time to first recurrence. Follow-up was extended to 24 months.

## Keywords:

Acute idiopathic pericarditis  
Recurrent pericarditis  
Relapsing pericarditis  
Colchicine

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.02.016><https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.03.007>\* Autor para correspondencia: Servei de Cardiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, P. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, España.  
Correo electrónico: [jsagrist@gmail.com](mailto:jsagrist@gmail.com) (J. Sagristà-Sauleda).<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.11.021>

0300-8932/© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Results:** A total of 110 patients (83.6% men, age  $44 \pm 18.3$  years) were randomized to group A ( $n = 59$ ) and group B ( $n = 51$ ). No differences were found in baseline demographics or in the clinical features of the index episode or in the type of anti-inflammatory treatment administered in both groups. The follow-up was completed by 102 patients (92.7%). No differences were found in the rate of recurrent pericarditis between groups (12 patients [10.9%]; group A vs group B, 13.5% vs 7.8%;  $P = .34$ ). The time to first recurrence (group A vs group B,  $9.6 \pm 9.0$  vs  $8.3 \pm 10.5$  months;  $P = .80$ ) did not differ between groups.

**Conclusions:** Among patients with a first episode of AIP who had not received corticosteroids, the addition of colchicine to conventional anti-inflammatory treatment does not seem to reduce the recurrence rate. Clinical trial registration: URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>. Identifier: EudraCT 2009-011258-16.

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

AINE: antiinflamatorios no esteroideos  
ECG: electrocardiograma  
PAI: pericarditis aguda idiopática

## INTRODUCCIÓN

La pericarditis recurrente probablemente sea la complicación más preocupante de la pericarditis aguda idiopática (PAI) y constituye uno de los retos terapéuticos más importantes que se dan en los trastornos del pericardio. La frecuencia de las recurrencias en las series clínicas que incluyen a más de 40 pacientes<sup>1-6</sup> oscila entre el 8 y el 80% (promedio, 24%). Hasta ahora no hay ningún tratamiento médico del que se haya demostrado una eficacia incuestionable para el control de las recurrencias<sup>6-8</sup>, aunque en los últimos años se ha observado que la colchicina parece ser un fármaco útil<sup>9-15</sup>. Dado que las recurrencias de la pericarditis probablemente están relacionadas con una respuesta autoinmunitaria que se inicia en relación con el primer episodio de pericarditis aguda, parece lógico que se intente evitar este estímulo inicial mediante un fármaco antiinflamatorio/inmunosupresor como la colchicina. En un estudio previo, el ensayo COPE<sup>16</sup> abordó la posible utilidad de la colchicina añadida al tratamiento convencional del primer episodio de pericarditis aguda. En ese estudio, la colchicina pareció resultar segura y eficaz en el tratamiento del primer episodio, así como en la prevención de las recurrencias. Sin embargo, el ensayo COPE tiene la limitación de que se prescribió un tratamiento con corticoides al 15,8% de los pacientes, factor que se ha observado que aumenta la probabilidad de recurrencias<sup>6-8,17,18</sup> y, por consiguiente, podría introducir cierto sesgo en los resultados del estudio. En el más reciente estudio ICAP<sup>17</sup>, la colchicina, añadida al tratamiento antiinflamatorio convencional de pacientes con un primer episodio de pericarditis aguda, redujo también de manera significativa la tasa de pericarditis incesante o recurrente. En este importante ensayo multicéntrico y a doble ciego, el uso de prednisona fue de entre el 5 y el 8,3%, la pericarditis secundaria a lesión cardiaca supuso alrededor de un 20% de los pacientes, y hubo una tasa sorprendentemente alta de pericarditis incesante y recurrente (37,5%) en el grupo de placebo.

En consecuencia, se diseñó un estudio similar en un grupo de pacientes con un primer episodio de pericarditis aguda idiopática, con objeto de investigar el beneficio real de administrar colchicina a los pacientes que no habían recibido anteriormente corticoides, para intentar obtener información sobre si el uso sistemático de colchicina está justificado o no en esta situación concreta.

## MÉTODOS

### Diseño del ensayo

Se llevó a cabo un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y abierto con 2 grupos paralelos, en 3 centros universitarios de nivel terciario de España. El estudio comparó la eficacia de 2 regímenes de tratamiento en pacientes con un primer episodio de PAI para evitar la pericarditis recurrente: un tratamiento antiinflamatorio convencional con ácido acetilsalicílico o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) más colchicina (1 mg/12 h para los pacientes de peso  $> 70$  kg o 0,5 mg/12 h para aquellos con peso  $< 70$  kg) durante 3 meses (grupo A) en comparación con un tratamiento antiinflamatorio convencional (grupo B).

Los criterios de inclusión fueron: a) PAI evidente en el momento de la inclusión, y b) aceptar la participación en el estudio y otorgar el consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: a) mujeres embarazadas o en periodo de lactancia o con posibilidad de gestar que no utilizaran un método anticonceptivo; b) esperanza de vida inferior a 18 meses; c) tratamiento actual con corticoides o enfermedades subyacentes que requieran tratamiento con corticoides; d) tuberculosis, cáncer o pericarditis bacteriana; e) pericarditis secundaria a lesión cardiaca; f) concentraciones de creatinina  $> 2,5$  mg/dl; g) hepatopatía o valor de transaminasas  $> 1,5$  veces el límite superior de la normalidad; h) discrasia sanguínea, e i) contraindicación o hipersensibilidad a la colchicina.

### Población del estudio

Participaron en el ensayo 110 pacientes; se asignó la administración de ácido acetilsalicílico o un AINE al 50% y a tratamiento con ácido acetilsalicílico, AINE y colchicina durante 3 meses al otro 50%.

Este estudio cumple lo establecido en la Declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por el comité de ética en la investigación del Hospital Universitario Vall d'Hebron y se registró en el registro de ensayos clínicos de la Unión Europea (número de EudraCT: 2009-011258-16). Antes de participar en este estudio, cada investigador obtuvo la aprobación del comité de ética local y los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

### Procedimientos

Todos los pacientes recibieron un tratamiento convencional consistente en ácido acetilsalicílico en dosis iniciales de 1 g cada 6 u 8 h, ibuprofeno en dosis de 600 mg cada 8 h o indometacina en dosis de 50 mg cada 8 h durante 2 a 10 días, con una reducción progresiva a lo largo de 3-4 semanas hasta la suspensión. En el

grupo asignado al tratamiento con colchicina (grupo A), además del tratamiento convencional, se inició la administración de colchicina en el momento del diagnóstico de la PAI. Todos los pacientes iniciaron el tratamiento en la primera semana tras la aparición de los síntomas. La colchicina se administró durante 3 meses en dosis de 1 mg/12 h a los pacientes de peso > 70 kg o de 0,5 mg/12 h a los de peso < 70 kg, con una reducción de la dosis a la mitad en caso de diarrea. No se administraron corticoides a ninguno de los pacientes. Las demás medicaciones cardíacas se prescribieron según el criterio del médico encargado del paciente. Las recaídas se trataron con ácido acetilsalicílico o ibuprofeno utilizando la misma dosis que en el primer episodio. Se recomendó encarecidamente a los pacientes que no tomaran corticoides. La colchicina se mantuvo durante 3 meses, hubiera recurrencias o no. Se prescribió a todos los pacientes un inhibidor de la bomba de protones como profilaxis gastroduodenal.

Además de los análisis hematológicos y bioquímicos, se efectuaron determinaciones seriadas de CK-MB y troponina T. Se realizó una ecocardiografía durante el ingreso de cada paciente. Si se documentaba un derrame pericárdico, se realizaba un control ecocardiográfico según el criterio clínico.

Se consideró que un paciente había abandonado el estudio en 2 circunstancias: a) falta de cumplimiento del seguimiento de 24 meses, o b) deseo del paciente o transgresión evidente del protocolo de seguimiento. De los pacientes que abandonaron el tratamiento con colchicina a causa de efectos adversos, se realizó un seguimiento hasta haber completado el protocolo de seguimiento de 24 meses.

## Definiciones

La pericarditis aguda se diagnostica en función de la presencia de 2 de los siguientes criterios: dolor torácico pericárdico típico, roce pericárdico o anomalías de la repolarización en evolución típicas de la pericarditis aguda en el electrocardiograma (ECG). La pericarditis idiopática se diagnostica cuando no se ha identificado una enfermedad subyacente, una lesión cardíaca previa o una etiología infecciosa específica tras la aplicación de un protocolo para el tratamiento de las enfermedades pericárdicas<sup>19</sup>. La pericarditis recurrente se diagnostica por un primer episodio documentado de pericarditis aguda, un intervalo asintomático de 6 semanas o más y signos de posterior recurrencia de la pericarditis. En los pacientes con una pericarditis persistente y en los que presentan un intervalo asintomático de menos de 6 semanas, se diagnostica una pericarditis incesante. La recurrencia se diagnostica por la aparición de un dolor torácico pericárdico típico recurrente y 1 o varios de los siguientes signos: roce pericárdico, alteraciones (de ECG) en evolución o signos ecocardiográficos de un derrame pericárdico de nueva aparición.

## Parámetros de valoración

El objetivo principal del estudio fue determinar si la administración temprana de colchicina en el primer episodio de PAI puede ser eficaz para prevenir los episodios recurrentes de pericarditis. El objetivo secundario del estudio fue evaluar el tiempo transcurrido hasta la primera recurrencia y si el posible efecto beneficioso de la colchicina se limitaba al periodo de administración del fármaco o se mantenía una vez suspendido el tratamiento.

Se evaluó la seguridad de la colchicina mediante el registro de todos los eventos adversos que se produjeron durante su administración.

## Tamaño de la muestra

Se partió del supuesto de que la tasa de recurrencias esperada en el grupo no expuesto a la colchicina sería de un 30%. La reducción absoluta esperada en el número de recurrencias fue del 20%. Suponiendo un error de tipo I del 5% y un error de tipo II del 20%, eran necesarios 49 pacientes por grupo de estudio para obtener una potencia estadística del 80%. Con una estimación de pérdida del seguimiento en un 10% de los casos, el tamaño muestral necesario calculado fue de 110 pacientes.

## Aleatorización

Los pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión fueron aleatorizados, por orden consecutivo de cualificación para el estudio, al tratamiento de colchicina además del tratamiento antiinflamatorio convencional o solo el tratamiento antiinflamatorio convencional (1:1). En términos generales, la asignación aleatoria se realizó con bloques permutados de un tamaño de bloque de 4, a través de un sistema por Internet (asignación de secuencia generada por ordenador) que se utilizó también para la captación (electrónica) de los datos durante todo el estudio. Se definió como tiempo cero el de la aleatorización. Se consideró a los pacientes incluidos en el estudio y aptos para el análisis final por intención de tratar.

## Seguimiento

Todos los pacientes fueron objeto de un seguimiento durante un mínimo de 24 meses tras la inclusión en el estudio. Las visitas de seguimiento en el consultorio de visitas externas se programaron a las 6 semanas, a los 3, 6 y 12 meses y luego hasta el final del estudio. Se estableció un seguimiento mínimo predeterminado de 24 meses para todos los pacientes y el seguimiento finalizó en diciembre de 2013. Cada visita se realizó siguiendo una entrevista estructurada (cuestionario) en la que se registraba la presencia de signos o síntomas de un posible nuevo episodio de pericarditis. Se pidió a cada paciente que evaluara la adherencia al tratamiento. Actualmente no existen métodos analíticos que permitan determinar las concentraciones de colchicina en el suero ni en otros fluidos corporales. Durante el seguimiento, en cada visita se evaluaron las constantes vitales básicas y se realizó una exploración física general. Todos los eventos adversos fueron supervisados y registrados.

## Análisis estadístico

Todos los análisis se realizaron según el principio de intención de tratar. Las variables cuantitativas se expresan en media  $\pm$  desviación estándar y las discretas, mediante el número absoluto de casos y el porcentaje. Para las comparaciones de las medias, se utilizó la prueba de la t de Student y la de la U de Mann-Whitney cuando fue necesario. Los análisis comparativos de proporciones se realizaron con la prueba de la  $\chi^2$ , y se utilizó la prueba de Fisher en caso necesario. La significación estadística se estableció en un valor de  $p < 0,05$ . Se estimó la distribución de los episodios (pericarditis recurrente) mediante un análisis de Kaplan-Meier y los grupos se compararon mediante *log-rank test*. Se realizó un análisis de regresión logística para determinar la posible contribución a las recurrencias de otros factores de riesgo como el sexo, el uso previo de colchicina y el derrame pericárdico en el momento de la presentación clínica inicial. Todos los análisis se realizaron con el programa SPSS 21.0.

## RESULTADOS

### Características basales

Entre febrero de 2004 y mayo de 2010, se aleatorizó a un total de 110 pacientes —el 83,6% varones; media de edad,  $44,4 \pm 18,3$  años; mediana de edad, 40 (intervalo, 24–67) años— con un primer episodio de PAI que eran candidatos a participar en el presente estudio a uno de los grupos de tratamiento. Formaron el grupo A 59 pacientes que recibieron tratamiento convencional más colchicina durante 3 meses y el grupo B, 51 pacientes que recibieron únicamente el tratamiento convencional. De los 110 pacientes aleatorizados, 102 (92,7%) completaron el seguimiento y fueron incluidos en el análisis; 3 pacientes fallecieron antes del primer año de seguimiento a causa de muerte súbita cardiaca (1 paciente del grupo A) y neoplasias de colon y de páncreas respectivamente (2 pacientes del grupo B), y se perdió el seguimiento de 5 pacientes (1 del grupo A y 4 del grupo B) (figura 1). No se observaron diferencias en las características demográficas basales ni en las manifestaciones clínicas del episodio índice de pericarditis (tabla 1). El tratamiento convencional fue similar en ambos grupos, y se empleó ácido acetilsalicílico solo (67,3%) o en combinación con otros analgésicos o antiinflamatorios (17,3%) como medicación principal (tabla 2). No se trató con corticoides a ningún paciente.

En general, la media de seguimiento fue de  $30,2 \pm 17,0$  (24–145) meses. No se observaron diferencias en la media de seguimiento (grupo A frente a grupo B,  $28,4 \pm 15,3$  frente a  $30,5 \pm 18,6$  meses;  $p = 0,5$ ) o el porcentaje de pacientes que finalizaron el seguimiento de 2 años en cada grupo (grupo A frente a grupo B, el 93,2 frente al 92,1%;  $p = 0,88$ ).

### Desenlaces

Se produjo una pericarditis recurrente en 12 pacientes (10,9%). No hubo ningún episodio de pericarditis incesante en ninguno de los pacientes. Los resultados principales de cada grupo se resumen en la tabla 3. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recurrencias (grupo A frente a grupo B, el 13,5 frente al 7,8%;  $p = 0,34$ ). De los 12 pacientes que tuvieron una recurrencia de la pericarditis, en 7 esta se produjo durante los primeros 3 meses (4 en el grupo A y 3 en el grupo B) (tabla 1); en 2, a los 6 meses; en 1, a los 12 meses; en 1, a los 18 meses, y en 1, a los 24 meses de seguimiento. El tiempo transcurrido hasta la primera recurrencia no mostró diferencias entre los grupos ( $9,6 \pm 9,0$  frente a  $8,3 \pm 10,5$  meses;  $p = 0,80$ ). La administración de colchicina no conllevó menor gravedad del episodio índice de pericarditis, medida por la presencia de derrame pericárdico o taponamiento cardiaco o por la duración del episodio (tabla 1). Ningún paciente sufrió más de 1 recurrencia. La intensidad de los síntomas (duración de los síntomas, presencia de derrame o taponamiento pericárdico) en las recurrencias de la pericarditis no mostró diferencias entre los grupos (tabla 2). Ningún paciente sufrió taponamiento cardiaco o derrame pericárdico grave durante los episodios de recurrencia. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier no mostraron diferencias significativas en las recurrencias posteriores (figura 2). Un análisis multivariante no mostró ningún factor predictor de los episodios de recurrencia.

### Efectos adversos

Se observaron efectos adversos directamente relacionados con la colchicina en 8 pacientes (el 13,5% del grupo de colchicina); todos ellos consistieron en diarrea. En 2 pacientes, la diarrea se resolvió con la reducción de la dosis de colchicina, pero en 6 casos fue preciso suspender la medicación. En 1 caso adicional, el paciente decidió abandonar el tratamiento con colchicina por

iniciativa propia, a pesar de que no se observó efecto adverso alguno. Del grupo de tratamiento convencional, se produjeron trastornos gastrointestinales en 4 pacientes (8,5%), sin ningún caso de diarrea, y no fue necesario suspender el tratamiento por efectos adversos en ningún caso. No se observaron efectos adversos graves en ninguno de los grupos.

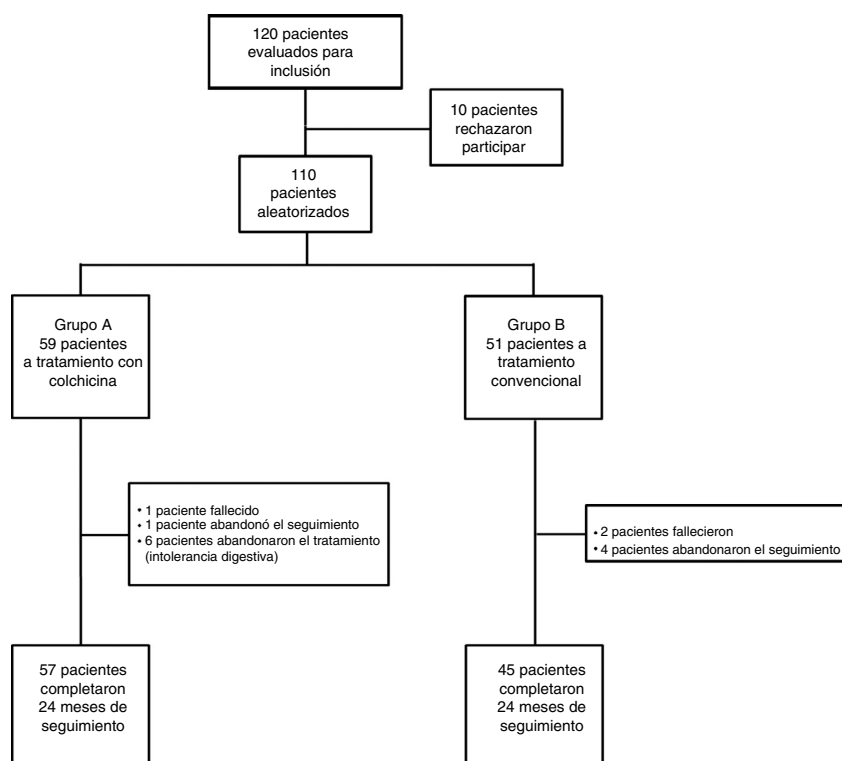
## DISCUSIÓN

El principal resultado del estudio es que la incidencia de las recurrencias fue muy baja después de un primer episodio de PAI en los pacientes que no habían recibido antes corticoides, sin diferencias en los pacientes tratados con colchicina además de la medicación antiinflamatoria convencional en comparación con los tratados solo con el tratamiento antiinflamatorio convencional. La gravedad clínica del primer episodio de pericarditis (duración de los síntomas, presencia de taponamiento cardiaco o derrame pericárdico de intensidad moderada o alta) y las recurrencias posteriores no mostraron diferencias entre los 2 grupos. Además, no se identificó ningún factor predictivo de las recurrencias en el análisis multivariante.

Los pacientes incluidos en el presente estudio eran pacientes a los que se diagnosticó una PAI aplicando unos criterios estrictos. Es importante señalar que todos los pacientes tenían un dolor pericárdico típico y casi la mitad, un roce pericárdico. La prevalencia del derrame pericárdico fue inferior a la observada en otros estudios como el ensayo ICAP<sup>17</sup> (en el que se incluyó también a pacientes con enfermedades del tejido conjuntivo y síndrome poslesional cardiaco). Ello puede estar relacionado con los criterios de inclusión y los criterios diagnósticos utilizados en las diferentes series, y también con el hecho de que pueda no haberse registrado un derrame pericárdico mínimo en algunos pacientes de nuestro estudio. Con independencia de estas posibilidades, las series publicadas anteriormente no identificaron que la presencia de un derrame pericárdico fuera un factor predictor de recurrencias<sup>7,16–18</sup>. Así pues, según los autores la cohorte es representativa de los pacientes que consultaron por una PAI y no se seleccionó a un grupo con menor riesgo de recurrencias.

El tiempo transcurrido hasta la primera recurrencia no mostró diferencias entre los 2 grupos (grupo A frente a grupo B,  $9,6 \pm 9,0$  frente a  $8,3 \pm 10,5$  meses;  $p = 0,80$ ). Tiene interés señalar que la mayoría de las recurrencias se produjeron en los primeros 3 meses (4 en el grupo A, 3 en el grupo B), lo cual indica que, en estos pacientes, la colchicina no fue eficaz ni siquiera durante su administración (en el grupo A).

El presente estudio tuvo una incidencia de recurrencias inesperadamente baja (10,9%) en comparación con estudios previos. Los pacientes tratados con colchicina tuvieron el 13,5% de recurrencias, en comparación con el 7,8% observado en los pacientes que recibieron solo el tratamiento antiinflamatorio convencional. Por el contrario, en el ensayo COPE<sup>16</sup>, la tasa de recurrencias a los 18 meses fue muy superior en los pacientes sin tratamiento con colchicina (el 10,7% en el grupo con colchicina frente al 32,3% en el grupo con solo los fármacos antiinflamatorios convencionales). Además, en el más reciente estudio multicéntrico y a doble ciego ICAP<sup>17</sup> se observaron resultados similares. La colchicina, añadida al tratamiento antiinflamatorio convencional, redujo significativamente la tasa de pericarditis incesante o recurrente del 37,5% en el grupo de placebo al 16,7% en el grupo de colchicina (reducción del riesgo relativo en el grupo de colchicina, 0,56). Además, en el ensayo COPE, la colchicina redujo la persistencia de los síntomas a las 72 h y prolongó el intervalo asintomático entre las recurrencias. Un aspecto importante de este estudio es que se prescribió un tratamiento con corticoides tan solo a 19 pacientes (15,8%), y



**Figura 1.** Perfil del ensayo. Todos los pacientes asignados a cada tratamiento.

**Tabla 1**

Características demográficas y clínicas basales

	Total N = 110	Grupo A: con colchicina n = 59	Grupo B: sin colchicina n = 51	p
Edad (años)	44,4 ± 18,3	43,8 ± 17,9	44,8 ± 18,7	0,77
Mujeres	18 (16,7)	11 (19,6)	7 (13,6)	0,10
Dolor torácico	107 (97,2)	58 (98,0)	49 (96,5)	0,65
Fiebre	63 (57,1)	38 (65,3)	25 (50,0)	0,11
Roce pericárdico	46 (41,6)	28 (49)	18 (34,7)	0,14
Derrame pericárdico	35 (32,4)	19 (32,7)	16 (32,1)	0,95
Taponamiento cardíaco	11 (10,3)	5 (9,3)	6 (11,8)	0,90
Duración del episodio (días)	12,4 ± 10,8	14,3 ± 12,4	10,7 ± 8,9	0,10
Duración del episodio > 72 h	86 (78,3)	46 (78,0)	40 (78,6)	0,90

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

**Tabla 2**

Tratamiento

	Total N = 110	Grupo A: con colchicina n = 59	Grupo B: sin colchicina n = 51	p
Ácido acetilsalicílico solo	74 (67,3)	42 (72,8)	32 (62,7)	0,34
Combinación que incluye ácido acetilsalicílico	19 (17,3)	8 (13,5)	11 (21,5)	0,31
Indometacina sola	3 (2,7)	—	3 (6,0)	0,39
Ibuprofeno solo	4 (3,6)	2 (3,4)	2 (3,9)	0,11
Otros	10 (9,0)	5 (8,9)	5 (9,8)	0,93

Los valores expresan n (%).

**Tabla 3**

Principales resultados

	Total N = 110	Grupo A: con colchicina n = 59	Grupo B: sin colchicina n = 51	p
Pericarditis recurrente	12 (10,9)	8 (13,5)	4 (7,8)	0,34
Tiempo transcurrido hasta la primera recurrencia (meses)	9,1 ± 9,0	9,6 ± 9,0	8,3 ± 10,5	0,80
Duración del episodio (días)	7,2 ± 4,8	6,3 ± 2,9	9,1 ± 3,4	0,40
Seguimiento (meses)	30,2 ± 17,0	28,4 ± 15,3	30,5 ± 18,7	0,54

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

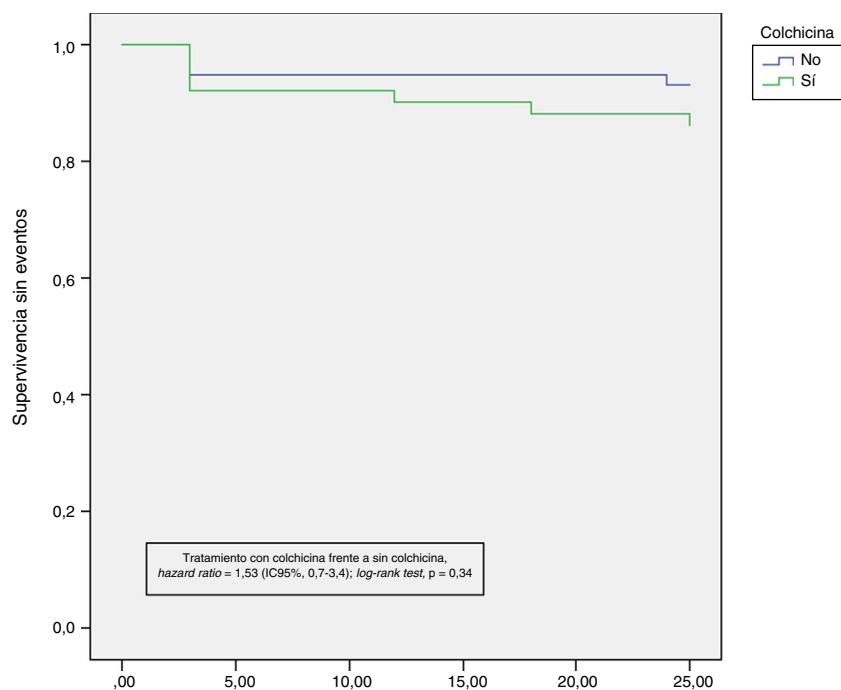
este factor puede aumentar la tasa de recurrencias. De hecho, la tasa de recurrencias a los 18 meses fue alta, del 86,7% en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con prednisona, y aparentemente este fue el subgrupo que obtuvo el mayor beneficio con la adición de la colchicina (tasa de recurrencias del 11,1%). Es de destacar que, en el ensayo ICAP, la tasa de uso de prednisona fue de entre el 5 y el 8,3%, y que se observó una tasa sorprendentemente alta de pericarditis incesante y recurrente (37,5%) en el grupo placebo. Además, las enfermedades del tejido conjuntivo y la pericarditis secundaria a lesión cardíaca supusieron el 15,8 y el 23,5% de los casos de los estudios COPE e ICAP respectivamente.

El diseño de este estudio es muy similar al de los estudios COPE e ICAP. La diferencia más importante está en que en el presente estudio se incluyó solo a pacientes con una pericarditis aguda idiopática/viral, que no habían recibido tratamiento con corticoides debido a su posible influencia nociva antes mencionada. En este estudio no se incluyó a pacientes con pericarditis secundaria a lesión cardíaca o a enfermedades del tejido conjuntivo. Además,

en el protocolo de estudio, se incluyó el uso de dosis de colchicina más altas que las utilizadas en ensayos previos, y se siguió lo propuesto por la guía de 2015 de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>20</sup> para garantizar que se alcanzara el efecto clínico del fármaco.

Sin embargo, algunas de las diferencias en los resultados de los 2 estudios son difíciles de explicar. Por ejemplo, en el ensayo COPE, la tasa de recurrencias en el subgrupo de pacientes que recibieron solo el tratamiento antiinflamatorio convencional fue del 23,5%, lo cual es superior a la cifra observada en el estudio (7,8%). Esta importante diferencia no puede explicarse por la pauta de tratamiento utilizada, ya que en ambos estudios se administró ácido acetilsalicílico en dosis similares y con una reducción gradual durante 3 a 4 semanas hasta la suspensión. Posiblemente, la inclusión de pacientes con síndromes pospericardiotomía y enfermedades del tejido conjuntivo en el ensayo COPE y en el estudio ICAP podría haber tenido alguna influencia en la tasa de recurrencias más alta, ya que estas pueden ser mayores en estas etiologías específicas de la pericarditis<sup>16,17</sup>. Otra posible explicación es la relativa a los criterios utilizados para establecer el diagnóstico de pericarditis incesante o recurrente. En el ensayo COPE, la pericarditis aguda (primer episodio) se diagnosticó cuando había como mínimo 2 de los 3 criterios establecidos (dolor torácico típico, roce pericárdico y gran elevación del segmento ST en el ECG). Sin embargo, en este estudio no se hizo mención alguna de si se exigieron los mismos criterios para el diagnóstico de las recurrencias. Es bien sabido que, tras un episodio de pericarditis aguda, algunos pacientes tienen un dolor torácico persistente o recidivante, pero no se dan otros criterios para establecer un diagnóstico de pericarditis aguda<sup>18</sup>. El presente estudio fue estricto en exigir para las recurrencias los mismos criterios que para el primer episodio.

La pericarditis recurrente es una de las complicaciones más tediosas de la pericarditis aguda y uno de los retos más importantes que se dan en el tratamiento de los trastornos del pericardio. Dado el efecto beneficioso observado de la colchicina en el tratamiento de la pericarditis recidivante, resulta tentador

**Figura 2.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la pericarditis recurrente. IC95%: intervalo de confianza del 95%.

administrar este fármaco en el primer episodio de pericarditis aguda. El fundamento sería intentar evitar la respuesta inmunitaria que desencadena el mecanismo causante de las recurrencias posteriores. La colchicina actúa a través de la inhibición de diversas funciones leucocitarias, gracias a su capacidad de unirse a la tubulina beta y alterar los microtúbulos. Basándose en lo indicado por los estudios COPE e ICAP y por el metanálisis<sup>17,18,21,22</sup>, en la versión más reciente de la guía de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pericárdicas, se ha asignado una recomendación de clase I con un nivel de evidencia A a la recomendación de usar la colchicina en el primer episodio de la pericarditis aguda no bacteriana<sup>20</sup>. Sin embargo, los resultados de el presente estudio plantean dudas respecto a la validez de esta recomendación categórica para los pacientes con PAI.

### LIMITACIONES

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, se calculó un tamaño muestral de 55 pacientes en cada grupo de tratamiento partiendo del supuesto de una tasa de recurrencias del 30%, para poder mostrar una reducción del 20% en la incidencia de las recurrencias con la administración de colchicina. Con esa cifra, la potencia estadística era del 80%. La inesperada baja incidencia de recurrencias explica la pérdida de la potencia estadística suficiente para demostrar un posible efecto beneficioso de la colchicina en la prevención de las recurrencias. En segundo lugar, en este estudio la frecuencia del derrame pericárdico fue más bien baja (de alrededor de un 30%). Esto puede deberse a que, en el presente estudio, el derrame pericárdico no se consideró un criterio de inclusión para el diagnóstico de pericarditis aguda y, por consiguiente, un derrame pericárdico mínimo puede no haberse registrado en algunos de los casos. En tercer lugar, todos los pacientes iniciaron el tratamiento en la primera semana de síntomas. En cuarto lugar, no es posible aportar información sobre si los pacientes tenían elevadas las concentraciones de proteína C reactiva y otros marcadores inflamatorios. Por último, este estudio tuvo un diseño abierto, y hay que reconocer las limitaciones inherentes a los estudios sin enmascaramiento.

### CONCLUSIONES

El presente estudio pone de manifiesto que la tasa de recurrencias tras un primer episodio de pericarditis aguda idiopática es inferior a lo descrito anteriormente cuando no se administran corticoides. En este contexto concreto, la administración de colchicina no parece tener ninguna influencia importante en la tasa de recurrencias ni en la gravedad de las manifestaciones clínicas. En consecuencia, los autores creen que la administración sistemática de colchicina en un primer episodio de pericarditis aguda idiopática no está justificada. Será necesario un nuevo estudio con un tamaño muestral mayor para validar los datos obtenidos.

### FINANCIACIÓN

Este estudio contó con el apoyo del Instituto Carlos III del Gobierno de España (PI 09/1478), CIBERCV y con el del Fondo Europeo de Desarrollo Regional.

### CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La pericarditis recurrente probablemente sea la complicación más preocupante de la pericarditis aguda y constituye uno de los retos terapéuticos más importantes que se dan en los trastornos del pericardio.
- La colchicina puede ser útil para tratar la pericarditis recurrente y prevenir nuevas recurrencias en algunos casos.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- En este entorno, la incidencia de recurrencias tras un primer episodio de pericarditis aguda idiopática en pacientes que no habían recibido tratamiento con corticoides fue muy baja (10,9%).
- En este contexto concreto, la administración de colchicina no parece que tenga ninguna influencia importante en la tasa de recurrencias ni en la gravedad de las manifestaciones clínicas.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Carmichael DB, Lieutenant JG, Sprague HB, Wyman SM, Bland FB. Acute Nonspecific Pericarditis: Clinical, Laboratory, and Follow-up considerations. *Circulation*. 1951;3:321–331.
2. Robinson J, Bridgen W. Recurrent pericarditis. *Br Med J*. 1968;2:272–275.
3. Clementy J, Jambert H, Dallochio M. Recurrent acute pericarditis. *Arch Mal Coeur*. 1979;72:857–861.
4. Admetlla M, Cequier A, Amer R, Javaloyas M, Sabaté X, Gausi C. Idiopathic acute pericarditis: clinical, evolution and complications, Prospective study of 101 cases. *Med Clin*. 1985;563–567.
5. Soler Soler J, Permanyer-Miralda G, Sagristà-Sauleda J. *Pericardial Disease, New insights and old dilemmas*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1990:193–214.
6. Soler-Soler J, Sagristà-Sauleda J, Permanyer-Miralda G. Relapsing pericarditis. *Heart*. 2004;90:1364–1368.
7. Imazio M, Trinchero R. Clinical management of acute pericardial disease: a review of results and outcomes. *Ital Heart J*. 2004;5:803–817.
8. Imazio M, Spodick DH, Brucato A, Trinchero R, Adler Y. Controversial issues in the Management of Pericardial Diseases. *Circulation*. 2010;121:916–928.
9. Rodríguez de la Serna A, Guindo J, Martí V, Bayés de Luna A. Colchicine for recurrent pericarditis. *Lancet*. 1987;1517. ii.
10. Guindo J, Rodríguez de la Serna A, Ramió J, et al. Recurrent pericarditis. Relief with colchicine. *Circulation*. 1990;82:1117–1120.
11. Adler Y, Zandman-Goddard G, Ravid M, et al. Usefulness of colchicine in preventing recurrences of pericarditis. *Am J Cardiol*. 1994;73:916–917.
12. Millaire A, de Groote P, Decoulx E, Goullard L, Ducloux G. Treatment of recurrent pericarditis with colchicine. *Eur Heart Journal*. 1994;15:120–124.
13. Adler Y, Finkelstein Y, Guindo J, et al. Colchicine treatment for recurrent pericarditis. A decade of experience. *Circulation*. 1998;97:2183–2185.
14. Cacoub P, Sbai A, Wechsler B, Amoura Z, Godeau P, Piette JC. Efficacy of colchicine in recurrent acute idiopathic pericarditis. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2000;93:1511–1514.
15. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COLchicine for REcurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med*. 2005;165:1987–1991.
16. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation*. 2005;112:2012–2016.
17. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. A Randomized Trial of Colchicine for Acute Pericarditis. *N Eng J Med*. 2013;369:1522–1528.
18. Imazio M, Demichelis B, Parrini I, et al. Recurrent pericarditic pain without objective evidence of disease in patients with previous acute pericarditis. *Am J Cardiol*. 2004;94:973–975.
19. Permanyer-Miralda G, Sagristà-Sauleda J, Soler-Soler J. Primary Acute Pericardial Disease: A Prospective Series of 231 Consecutive Patients. *Am J Cardiol*. 1985;56:623–630.

20. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015;36:2921–2964.
21. Imazio M, Brucato A, Bell R, et al. Colchicine for the prevention of pericarditis: what we know and what we do not know in 2014—systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014;15:840–846.
22. Alabed S, Cabello JB, Irving GJ, Qintar M, Burls A. Colchicine for pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. CD010652.