

# Observation of the effects of colchicine in acute respiratory distress syndrome due to COVID-19

## Observación de los efectos de la colchicina en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19

José Luis Cruz-López,<sup>1\*</sup>

Deniria A. Rugerio Trujillo,<sup>1</sup>

Irving I. Morales Pogoda,<sup>1</sup>

 Raúl Sandoval de la Cruz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Secretaría de la Defensa Nacional, Hospital Central Militar, Ciudad de México, México.

**Autor de Correspondencia:** José Luis Cruz López. Dirección: Laguna de términos 365, Col. Anáhuac I, Alcaldía Miguel Hidalgo, Ciudad de México, México. Correo electrónico: pepe250688@live.com.mx

**Citación:** Citación Cruz-López J. L., Rugerio Trujillo D. A., Morales Pogoda I. I., Sandoval de la Cruz R. *Observación de los efectos de la colchicina en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19. Rev. Sanid. Milit.* 2024;78(1):pp. 1-19

### Abstract:

**Introduction:** acute respiratory distress syndrome by COVID-19 is a viral infectious disorder of systemic affection with a predominance of respiratory symptoms that in our country manifested itself in 16% of the severe form of the disease, which required treatment in care units. intensive. However, given the over-saturation of health services at all levels, therapeutic options are sought to slow the progression of the disease and thus avoid the need for these units.

**Objective:** to observe the effect of colchicine as adjuvant therapy to glucocorticoid, on oxemia levels in patients with acute respiratory distress syndrome due to COVID-19.

**Material and methods:** clinical records from the period from December 2020 to March 2021 were reviewed, from which clinical-epidemiological variables of 408 patients were obtained for descriptive and analytical statistics.

**Results:** a greater hospitalization of male patients was observed in 65.9%, the most prevalent comorbidities were obesity and arterial hypertension, which increased the probability of COVID-19 disease with an OR of 1.7 and 2 times, respectively. The use of colchicine as adjuvant therapy to the glucocorticoid decreased mortality in severe forms of the disease (OR 0.17), increased the probability of discharge due to improvement (OR 5.22) and decreased the need for transfers (OR 6.65). On the other hand, it was found that awake prone ventilation is a protective factor in all groups (OR 0.36).

**Keywords:** COVID-19, colchicine, ARDS



## Resumen

**Introducción:** el síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19 es un trastorno infeccioso viral de afección sistémica con predominio de síntomas respiratorios que en nuestro país se manifestó en un 16% la forma grave de la enfermedad, misma que requirió tratamiento en unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, ante la sobre saturación de los servicios de salud en todos los niveles, se buscan opciones terapéuticas para frenar la progresión de la enfermedad y con ello evitar el requerimiento de estas unidades.

**Objetivo:** observar el efecto de la colchicina como terapia adyuvante al glucocorticoide, sobre los niveles de oxemia en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19

**Material y métodos:** se revisaron expedientes clínicos del periodo de diciembre 2020 a marzo 2021 de donde se obtuvieron variables clínico-epidemiológicas de 408 pacientes para estadística descriptiva y analítica.

**Resultados:** se observó una mayor hospitalización de pacientes hombres en 65.9%, las comorbilidades más prevalentes fueron obesidad e hipertensión arterial los cuales aumentaban la probabilidad de enfermedad por COVID-19 con un OR de 1.7 y 2 veces respectivamente. El uso de colchicina como terapia adyuvante al glucocorticoide disminuyó la mortalidad en formas graves de la enfermedad (OR 0.17), aumentó la probabilidad de egreso por mejoría (OR 5.22) y disminuyó el requerimiento de traslados (OR 6.65). Por otra parte, se encontró que la ventilación en prono despierto es un factor protector en todos los grupos (OR 0.36).

**Palabras clave:** COVID-19, colchicina, SDRA

## INTRODUCCIÓN

La infección por coronavirus COVID-19 es una enfermedad infecciosa detectada por primera vez en la comunidad de Wuhan (China) en diciembre de 2019.<sup>(1)</sup> Se trata de un beta coronavirus, el cual se transmite a través de los aerosoles de secreciones respiratorias que permanecen suspendidas en el aire o caen sobre las superficies.<sup>(2)</sup> Sin embargo, la relevancia de este patógeno reside en la evolución de los trastornos respiratorios, estos pueden ir desde rinorrea, estornudos y dolor de garganta hasta neumonía; la cual puede progre-

sar a un síndrome respiratorio agudo severo (SARS) o mejor conocido como síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en distintas fases de gravedad y el cual puede requerir manejo clínico en unidades de cuidados intensivos.<sup>(3)</sup> Debido a la rápida propagación del virus el 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud calificó la diseminación del virus como pandemia de coronavirus COVID-19.<sup>(4)</sup> Desde el inicio de la pandemia se emitieron múltiples recomendaciones sobre fármacos y terapias alternativas sin éxito o evidencia contundente para el tratamiento de la infección por el COVID-19 y en los casos graves se proporcionaba terapia de soporte, hasta que el 16 de junio de 2020 se publicaron los resultados del estudio RECOVERY (*Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy*, por sus siglas en inglés), donde se observó una disminución de la mortalidad de hasta una tercera parte de los pacientes con SDRA grave, con lo cual se adoptó rápidamente la terapia con glucocorticoide a dosis bajas.<sup>(5)</sup>

Actualmente están en curso múltiples estudios para búsqueda de fármacos activos contra la infección de COVID-19, pero con un mayor enfoque a la modulación de la respuesta inflamatoria atribuida a la tormenta de citocinas, antes llamado síndrome del octavo día; sin embargo, el acceso a dichas armas terapéuticas presenta limitaciones de origen multifactorial en las distintas poblaciones del mundo, por lo que la búsqueda de terapias alternativas continúa; uno de los últimos estudios que ha demostrado mejores resultados es el estudio COLCORONA (*Colchicine Coronavirus SARS-CoV2 trial*, por sus siglas en inglés), estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico; donde se evaluó la eficacia de la colchicina en pacientes no hospitalizados con COVID-19, quienes debían tener por lo menos un factor de riesgo para complicaciones clínicas, en el cual logró documentarse una reducción de la hospitalización, mortalidad y necesidad de ventilación mecánica,<sup>(6)</sup> esto contribuía a los datos observados también en el estudio GRECCO-19 (*The Greek study in the effects of colchicine in COVID-19 complications prevention*, por sus siglas en inglés), un estudio prospectivo abierto y aleatorizado; en el que se implementó la colchicina y se observó la reducción de la mortalidad y del requerimiento de ventilación mecánica en el síndrome de dificultad respiratoria aguda leve y moderada.<sup>(7)</sup>

Debido a que la replicación del coronavirus 2 en el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), se asocia a muchas de las manifestaciones clínicas del COVID-19, se están investigando terapias antivirales para el tratamiento enérgico en la fase temprana del COVID-19. Estos fármacos inhiben la entrada viral (a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 [ACE2] y la serina proteasa 2 transmembrana [TMPRSS2]), la fusión de la membrana viral y la endocitosis, o la actividad de la proteasa similar a la 3-quimotripsina del SARS-CoV-2 (3CLpro) y la ARN polimerasa dependiente de ARN.<sup>(8)</sup>

Debido a que la replicación viral puede ser particularmente activa al principio del curso de COVID-19, la terapia antiviral puede tener el mayor impacto antes de que la enfermedad progrese al estado hiperinflamatorio que puede caracterizar las etapas posteriores de la enfermedad, incluida la enfermedad crítica. Por esta razón es necesario comprender el papel de los antivirales en el tratamiento de enfermedades leves, moderadas, graves y críticas para optimizar el tratamiento de las personas con COVID-19. Sin embargo, los medicamentos antivirales existentes que se han utilizado para múltiples enfermedades, como el SARS, el MERS, el VIH/SIDA, malaria e influenza (lopinavir/ritonavir, ribavirina, remdesivir, sofosbuvir, galidesivir, tenofovir, zanamivir, indinavir y saquinavir) no cuentan con la suficiente evidencia para su aplicación clínica diaria, estando únicamente aprobados para uso en ensayos clínicos, siendo el Remdesivir y Molnupiravir los únicos fármacos actualmente aprobados para su uso contra COVID-19.<sup>(9)</sup>

Debido a que los mecanismos patogénicos que subyacen a la morbilidad y la mortalidad de COVID-19 son diversos, y la contribución inmunoinflamatoria parecen ser un factor clave en el tratamiento de la enfermedad grave, es concebible que los fármacos inmunosupresores puedan tener algún efecto en pacientes seleccionados como la dexametasona (6 mg/día) en el ensayo RECOVERY, donde se observó reducción de la mortalidad entre aquellos que recibieron ventilación mecánica invasiva o únicamente oxigenoterapia, así como terapias alternativas como son los bolos de metilprednisolona, baricitinib u otros fármacos modificadores de la respuesta inflamatoria del huésped como el tocilizumab y anticuerpos del suero de pacientes recuperados por COVID-19.<sup>(9,10)</sup> Recientemente la vacunación ha sido pieza fundamental en el tratamiento preventivo contra COVID -19 con una efectividad mayor al 80% en casi todos los tipos de vacuna sin embargo, es una fase temprana de la implementación y faltan realizar más observaciones para estandarizar la efectividad y seguridad a largo plazo.

### *Colchicina*

La colchicina es un alcaloide extraído del azafrán silvestre (*Colchicum autumnale*), se ha utilizado desde los albores de la medicina en la antigüedad como un remedio para el dolor articular y en la práctica clínica moderna en el tratamiento de la gota aguda, enfermedad de Behçet, fiebre mediterránea familiar, condrocalcinosis, esclerodermia sistémica y amiloidosis, así como también en enfermedades autoinmunes, infecciones crónicas, cardiovasculares, alergias y enfermedades neurodegenerativas. Esto se debe a que la colchicina es un alcaloide lipofílico tricíclico con un anillo aromático de seis miembros con grupos hidroxilo libres o alquilados (anillo A), un anillo cicloheptadieno con un grupo acetamido, amino o alquilamino (anillo B), y un anillo aromático de siete miembros con grupos carbonilo y metoxi, raramente hidroxilo (el anillo C) (Kadoma *et al.*, 2007), mismos que le permiten la unión en la interfase de las proteínas alfa y beta tubulinas; intercalándose y estabilizando al microtúbulo o despolimerizándolo en grandes dosis. Las alfa y beta tubulinas son proteínas esenciales para formar los polímeros llamados microtúbulos que son las estructuras citoesqueléticas del huso mitótico y también se encargan de la motilidad de las células eucariotas. Estas proteínas se ensamblan a partir de heterodímeros  $\alpha$ - $\beta$  tubulina para formar los microtúbulos, que son estructuras cilíndricas huecas y caracterizadas por un complejo equilibrio dinámico de polimerización/despolimerización de tubulina.<sup>(11)</sup> Cabe destacar que la colchicina se acumula en los leucocitos con una concentración superior a la concentración plasmática y puede permanecer en ellos varios días después de administrarse vía oral (Martínez Benítez *et al.*, 2019). Por lo tanto, la tubulina representa un objetivo importante en los tratamientos de cáncer y de una amplia gama de otras enfermedades inflamatorias.

La colchicina es un fármaco seguro y eficaz en trastornos inflamatorios, que dentro de sus otros posibles mecanismos de acción se atribuyen a la inhibición no selectiva del inflamasoma por medio de NLRP3 (N(NOD=oligomerización de unión a nucleótidos)OD-like receptor P3) que es una molécula que se desencadena secundaria a señales exógenas que provienen de bacterias, hongos o virus que contengan PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos), o a señales endógenas que son moléculas conocidas como DAMPs (patrones moleculares asociados al daño), las cuales son liberadas por las células dañadas, ya sea por cáncer, trauma, necrosis o isquemia. El inflamasoma es una estructura intracelular compleja que

requiere una homeostasis autorreguladora y en procesos hiperinflamatorios o desregulados requiere terapia dirigida enérgica como ocurre con los glucocorticoides y los alcaloides como la colchicina. Actualmente están en curso múltiples estudios para búsqueda de fármacos activos contra la infección de COVID-19 pero con un mayor enfoque a la modulación de la respuesta inflamatoria atribuida a la tormenta de citoquinas antes llamado síndrome del octavo día; sin embargo, el acceso a dichas armas terapéuticas presenta limitaciones de origen multifactorial en las distintas poblaciones del mundo, por lo que la búsqueda de terapias alternativas continúa.

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) por COVID-19 se caracteriza por una hiperinflamación que conduce a la persistencia y progresión de la lesión pulmonar aguda y por consiguiente a insuficiencia respiratoria. Actualmente no existen terapias farmacológicas eficaces para este síndrome y la ventilación mecánica sigue siendo la piedra angular del tratamiento aunado a terapia de soporte. Actualmente los tratamientos están dirigidos a modular la respuesta hiperinflamatoria y algunos contra la replicación viral (remdesivir, favipiravir y merimepodib); los fármacos que están dirigidos contra diferentes vías del inflammasoma son de origen sintético (baricitinib, ruxolitinib, Tocilizumab, Sarilumab, Anakinra, Dexametasona, etc.), como inmunoterapia (plasma convaleciente).<sup>(10,12)</sup> La colchicina es un fármaco de bajo costo, ampliamente disponible, eficaz en el tratamiento de condiciones inflamatorias múltiples y en octubre de 2020 Dupuis *et al.* estudiaron los efectos del pretratamiento de colchicina en SDRA inducido por ácido oleico en ratas, encontrando una reducción del área de la lesión histológica pulmonar en un 61%, reducción del edema pulmonar, además de mejorar notablemente la oxigenación. La colchicina también redujo las PaCO<sub>2</sub>, acidosis respiratoria, el reclutamiento de neutrófilos, las NETosis pulmonar y con ello los efectos protrombóticos.<sup>(13)</sup>

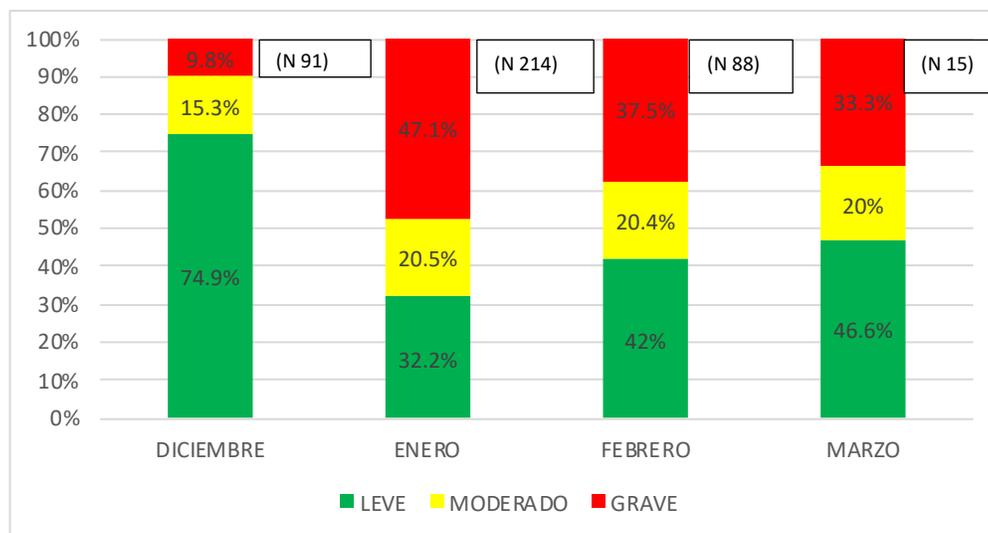
## METODOLOGÍA

Realizamos un estudio exploratorio: retrospectivo, observacional y descriptivo, con el fin de pormenorizar los resultados clínicos del uso de la colchicina como terapia adyuvante a glucocorticoides, sobre los niveles de oxemia en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) por medio de oximetría de pulso, así como su impacto en la mortalidad global y mejoría clínica, desde diciembre 2020 a marzo de 2021, al ser un estudio exploratorio no se calculó muestra y se trabajó con el total de expedientes, teniendo como variable independiente la mejoría de la oxigenación por oximetría de pulso, como variable dependiente la implementación de colchicina como terapia adyuvante a glucocorticoide. El objetivo primario fue observar el grado de mejoría de oxigenación en los pacientes a quienes se administró colchicina como terapia adyuvante, así como describir datos clínico-epidemiológicos relacionados con la enfermedad por COVID-19 en la población de estudio y subanálisis para la búsqueda de asociaciones entre la implementación de colchicina como terapia adyuvante y disminución de la mortalidad, reducción de traslados al escalón superior y aumento de mejoría clínica.

## RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 599 pacientes entre el periodo del 5 de diciembre de 2020 al 18 de abril de 2021 sin embargo, sólo 408 expedientes contaban con los datos solicitados para la búsqueda de los objetivos de estudio de los cuales 52 contaron con tratamiento de colchicina, con lo cual se realizó la revisión y recopilación de variables clínico-epidemiológicas. Durante dicho periodo se observó un cambio importante en la gravedad de los pacientes que se hospitalizaban, en relación con la saturación de otros centros hospitalización; pasando de un 9.8% de pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda grave (SDRA) por criterios de Berlín a máximo un 47% en el periodo de mayor saturación hospitalaria (Gráfica 1).

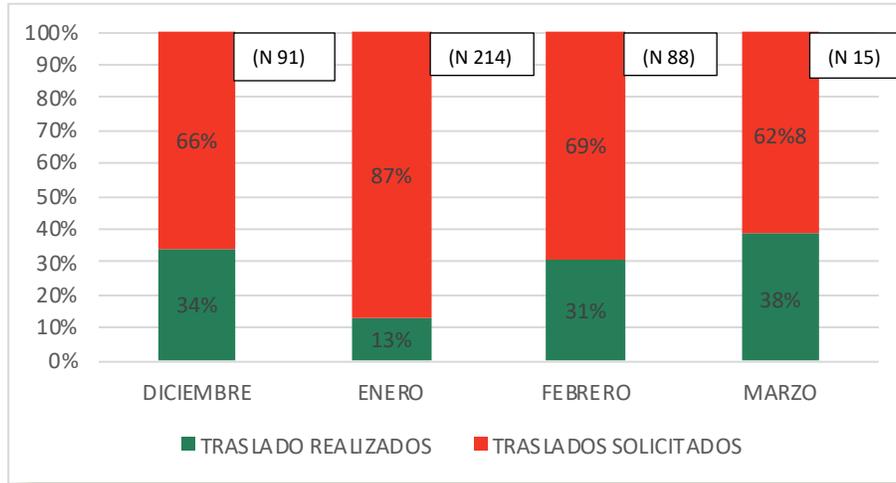
**Gráfica 1. Gráfica de la distribución de gravedad al ingreso de la hospitalización, durante el periodo de estudio en la Unidad Operativa de hospitalización COVID-19 del 6º Grupo de Morteros**



Se observa en porcentaje, los grupos de gravedad del síndrome de dificultad respiratoria aguda de acuerdo con los criterios de Berlín 2012. Fuente: Elaboración Propia

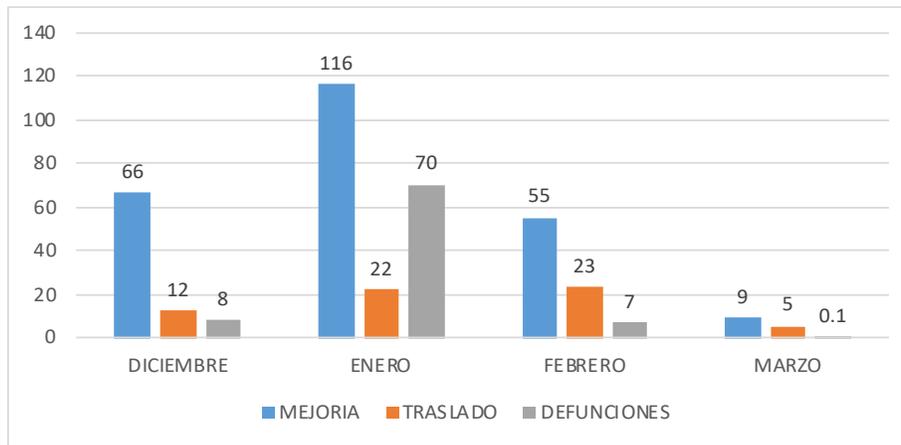
Esto se atribuyó al aumento en la incidencia de la enfermedad, así como a la disminución de traslados a centros de 3er nivel por saturación hospitalaria como se muestra en la (Gráfica 2), De igual manera así como se observó en el aumento de la incidencia de hospitalización, también se observó un aumento de pacientes que egresaron por mejoría, además de un aumento en el número de solicitud de traslados y egresos por defunción (Gráfica 3) los cuales estaban relacionados con la gravedad de los pacientes.

**Gráfica 2. Gráfica de traslados solicitados y realizados a un centro de tercer nivel de atención médica, durante el periodo de estudio en la Unidad Operativa de hospitalización COVID-19 del 6° Grupo de Morteros**



Se observa en porcentaje, los grupos donde se solicitó traslado de paciente con síndrome de dificultad respiratoria aguda moderada y grave a un centro de atención de tercer nivel; En verde se observa solicitudes concluidas en traslado y en rojo solicitudes sin lograr objetivo de traslado. Fuente: Elaboración Propia.

**Gráfica 3. Gráfica de grupos con los motivos de egreso de la Unidad Operativa de hospitalización COVID-19 del 6° Grupo de Morteros durante el periodo de estudio**

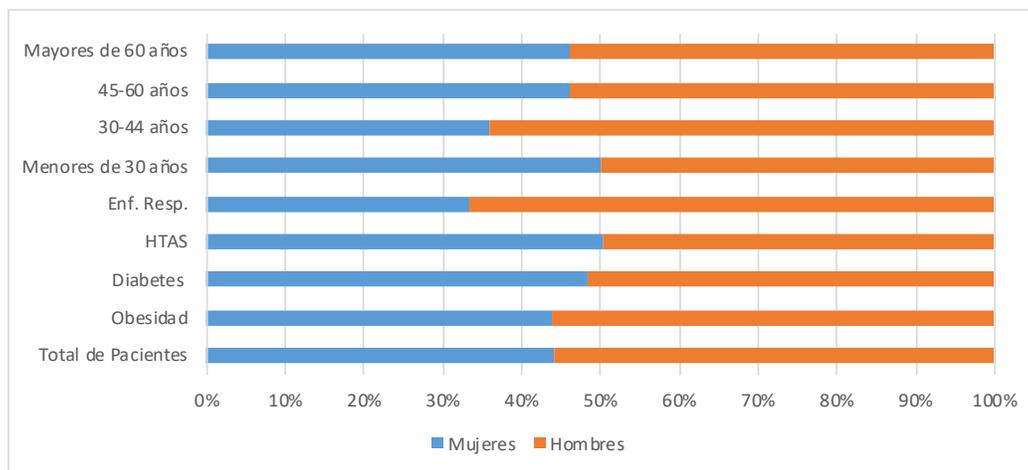


Se agrupan los principales motivos de egreso de los pacientes hospitalizados; en azul egreso por mejoría, en naranja egreso por traslado a tercer nivel de atención y en gris egresos por defunción. En esta gráfica se excluyeron egresos voluntarios. Fuente: Elaboración Propia.

De los datos recabados de los expedientes clínicos se documentó que el 44.1% de la población fueron mujeres y el 55.9% hombres, el 36.2% de los pacientes en general presentó algún grado de obesidad, con predominio de los hombres en el 56%, de la misma manera dentro de las comorbilidades más prevalentes se observó diabetes tipo 2 en el 30.3%, hipertensión arterial en el 34% y enfermedades

respiratorias (EPOC y ASMA) en un 2.2%, así como otras comorbilidades, entre ellas padecimientos oncológicos y cardiovasculares, con menos del 1%, por lo que no se agregaron a la estadística. Por otra parte, se observó un comportamiento muy variable con respecto al grupo de edad y las formas graves de la enfermedad por COVID-19, motivo por lo que se formaron grupos de edad para su análisis estadístico y búsqueda de asociación (Gráfica 4).

**Gráfica 4. Gráfica de proporciones referente a comorbilidades y características clínico-epidemiológicas de pacientes hospitalizados en la Unidad Operativa de hospitalización COVID-19 del 6° Grupo de Morteros**



Se observa en porcentajes la totalidad de la población en estudio, la distribuida por sexo, comorbilidades y grupos de edad; identificando como punto medio el 50% de cada grupo con respecto al sexo, evidenciándose relativa homogeneidad, no así en los grupos de enfermedades respiratorias y grupo de edad entre 30 y 44 años. Fuente: Elaboración Propia

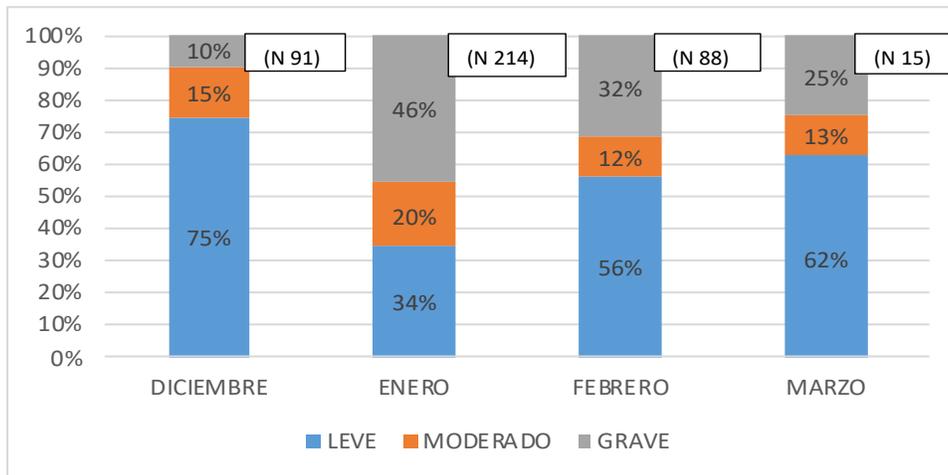
De igual manera se realizó un análisis estadístico y búsqueda de asociación entre formas de gravedad por SARS Cov-2 y cada una de las comorbilidades como se describe en la Tabla 1, en donde el análisis de comorbilidades y grupos de edad, se buscó la asociación con presentaciones moderadas y graves de la enfermedad por COVID-19, para este producto de datos se utilizó la clasificación de SaFi (saturación capilar de oxígeno por oximetría/aporte de oxígeno) de ingreso como parte de la clasificación de gravedad y no el puntaje de SOFA respiratorio, en relación a que los valores del SOFA respiratorio muestran datos agrupados con una curtosis extrema a la derecha (ARDS grave SOFAR de 4 en un 97% y ARDS moderado SOFAR de 3 y 4 en un 90%).

Comorbilidades	ARDS Leve	ARDS Moderado a Grave	Odds Ratio	IC 95%	Valor de P	P Crítica 3.8415
Obesidad	32	62	1.7	1.03 - 2.73	P < 0.05	5.25
Diabetes	45	72	1.4	0.89 - 2.15	P > 0.05	2.3
HTAS	43	88	2	1.28 - 3.08	P < 0.05	10.44
Enf. Respiratorias	3	6	1.61	0.38 - 6.52	P > 0.05	0.44
Menores de 30 años	11	3	0.2	0.05 - 0.72	P < 0.05	6.85
30-45 años	54	27	0.31	0.18 - 0.51	P < 0.05	20.35
46-60 años	66	95	1.25	0.82 - 1.86	P > 0.05	1.21
Mayores de 60 años	50	102	2.13	1.38 - 3.21	P < 0.05	12.92

En la columna de la izquierda se observa la comorbilidad y grupo de edad en estudio, a su derecha los valores totales de pacientes con dicho criterio en alguna de las formas de la enfermedad (ARDS leve Vs ARDS moderado-grave), posteriormente en la columna de color verde se observa el OR de cada variable de estudio con su intervalo de confianza al 95% en la columna de color café, a su costado en la columna azul se observa el valor de P calculada por medio del estadístico de Chi X<sup>2</sup> en base a tablas con 1 grado de libertad y por último en la columna de extrema derecha se observa el valor de Chi X<sup>2</sup> calculada, con el valor de P crítica en la parte superior para los grados de libertad antes descritos. Fuente: Elaboración Propia.

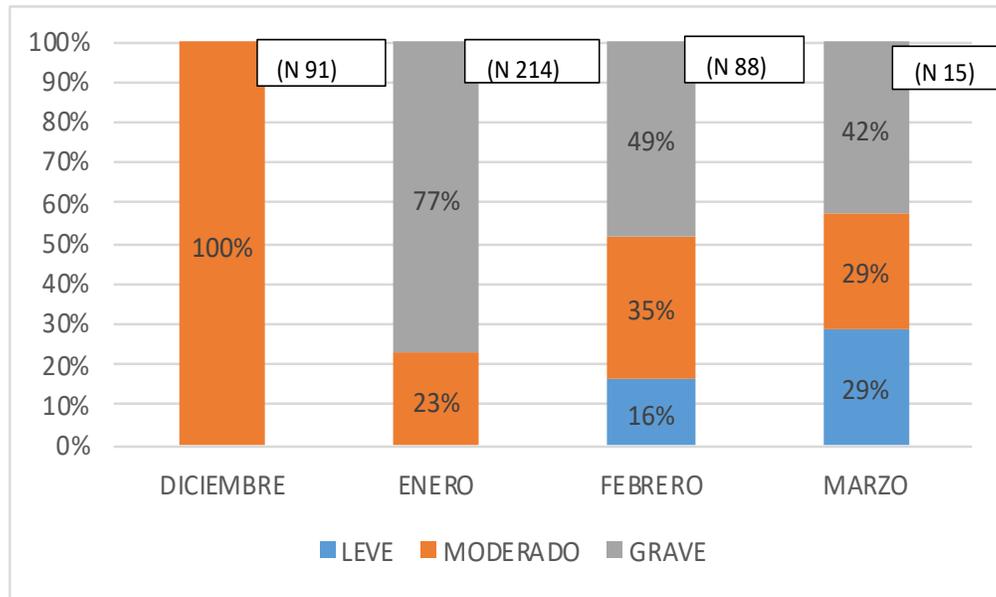
A pesar de la disparidad entre los grupos en lo referente a las formas moderadas y graves de la enfermedad por COVID-19, fue posible formar subgrupos para estudio de la severidad de la enfermedad y la implementación de la terapia adyuvante con colchicina como se observa en las Gráficas 5 y 6.

**Gráfica 5. Gráfica de proporciones de grupo control (dexametasona) en relación con la severidad de la enfermedad por COVID-19 durante el periodo de estudio**



Se observa en porcentajes la totalidad de la población en estudio, distribuida por grupos de severidad; ARDS leve en azul, ARDS moderada en naranja y ARDS grave en gris) en pacientes con tratamiento a base de glucocorticoide dosis baja en monoterapia. Fuente: Elaboración propia.

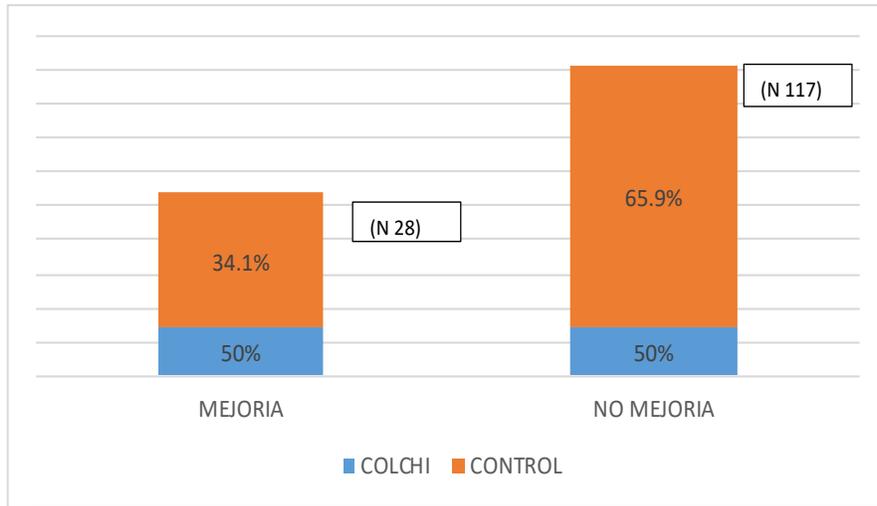
**Gráfica 6. Gráfica de proporciones de grupo de estudio (dexametasona más colchicina) en relación con la severidad de la enfermedad por COVID-19 durante el periodo de estudio**



Gráfica 6. Gráfica donde se observa en porcentajes la totalidad de la población en estudio, distribuida por grupos de severidad; ARDS leve en azul, ARDS moderada en naranja y ARDS grave en gris) en pacientes con tratamiento a base de glucocorticoide dosis baja y coadyuvada con colchicina. Fuente: Elaboración Propia

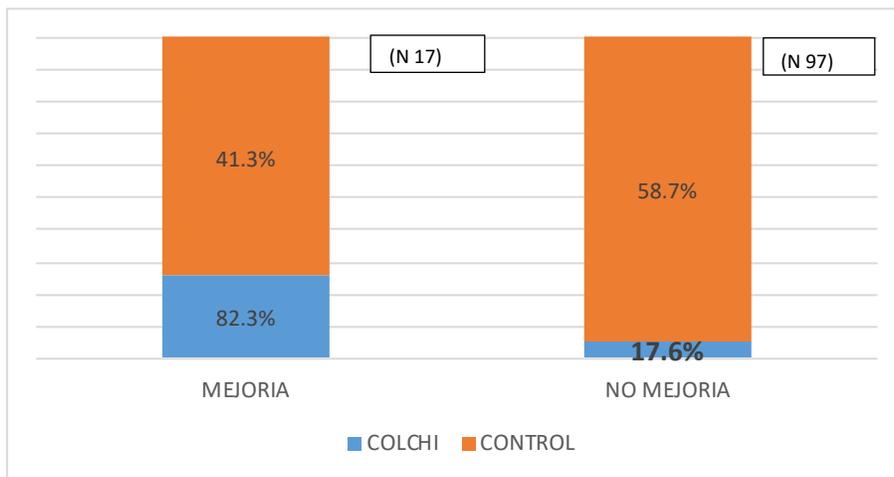
Con los datos observados referente a la severidad de la enfermedad por COVID-19 y a la aplicación de la colchicina (Gráficas 7 y 8), se analizaron los porcentajes con relación a la implementación de colchicina, que fue predominantemente en el grupo de ARDS grave lo que sesgaba la tendencia de los datos; debido principalmente por la diferencia en números totales de pacientes sobre los grupos. Posteriormente ante los hallazgos observados se realizaron tablas de contingencia y un análisis estadístico para determinar la asociación entre la utilización de colchicina en terapia adyuvante a la dexametasona a dosis bajas (grupo de estudio) y si disminuiría la mortalidad global comparada con dexametasona a dosis baja en monoterapia (grupo control). Se encontró que el grupo de estudio disminuyó la mortalidad por todas las causas en todos los grupos quedando limítrofe la significancia estadística por intervalos de confianza y de forma significativa en ARDS grave consolidándose como factor protector en este rubro, sin embargo, no influyó en reducción de tiempos promedio de hospitalización ni en uso de oxígeno.

**Gráfica 7. Gráfica de proporciones entre la mejoría clínica entre el grupo control (dexametasona) y el grupo de estudio (dexametasona más colchicina) en relación con una fase moderada y grave de la enfermedad por COVID-19**



Se observa el porcentaje de mejoría clínica entre ambos grupos de estudio, observándose la diferencia en proporción de los grupos a favor del grupo dexametasona más colchicina (barra color azul) la cual persiste en relación con fases moderadas y graves de COVID-19. Para este análisis se perdieron datos de pacientes trasladados y altas voluntarias. Fuente: Elaboración Propia.

**Gráfica 8. Gráfica de proporciones entre la mejoría clínica entre el grupo control (dexametasona) y el grupo de estudio (dexametasona más colchicina) en relación con solo la fase grave de la enfermedad por COVID-19**



Se observa el porcentaje de mejoría clínica entre ambos grupos de estudio, observándose una mayor diferencia en proporción entre los grupos; a favor del grupo de dexametasona más colchicina (barra color azul) en relación con la forma grave de COVID-19 únicamente. Para este análisis no se consideró trasladados y altas voluntarias solo se observa mejoría clínica o defunción. Fuente: Elaboración Propia.

En lo que respecta a la asociación del grupo de estudio y mejoría clínica en todos los grupos y en el grupo solo de ARDS grave, se obtuvo un OR a favor con significancia estadística, lo cual estuvo asociado de forma inversa con una disminución de traslados a centros de tercer nivel con un OR a favor del grupo de estudio y significancia estadística. Para el análisis estadístico en este rubro únicamente se incluyó a pacientes que se observaron durante toda la hospitalización, por lo que se descartaron traslados y altas voluntarias. (Tabla 2).

**Tabla 2. Tabla de asociación entre objetivos de estudio y fase de gravedad en la enfermedad por COVID-19; por razón de probabilidades con un intervalo de confianza del 95% y prueba de hipótesis por Chi X<sup>2</sup>**

Coadyuvancia de dexametasona más colchicina (grupo de estudio)	OR	IC 95% Inf.	IC 95% sup.	Valor de P	P Crítica 3.8415
1) Reduce mortalidad todos los grupos	0.3	0.08	1.01	P < 0.05	3.98
2) Reduce mortalidad ARDS grave	0.17	0.04	0.59	P < 0.05	8.71
3) Reducción de tiempo de hospitalización	1	0.3	3.26	P > 0.05	0.36
4) Mejoría clínica todos los grupos	5.73	2.17	14.72	P < 0.05	15.64
5) Mejoría clínica en ARDS grave	5.22	2.24	12.11	P < 0.05	17.1
6) Reduce No. Traslados 3er nivel ARDS gve.	6.65	1.69	24.05	P < 0.05	9.78

En la columna de la izquierda se observa los objetivos de estudio específicos de acuerdo con una hipótesis nula (H0) de no asociación y una hipótesis alterna (H1) de asociación, a su derecha en la columna de color verde se observa el OR de cada variable de estudio con su intervalo de confianza al 95% en las columnas de color café, posteriormente a su costado derecho en la columna azul se observa el valor de P calculada por medio del estadístico de Chi X<sup>2</sup> en base a tablas con 1 grado de libertad y por último en la columna de extrema derecha se observa el valor de Chi X<sup>2</sup> calculada, con el valor de P crítica en la parte superior para los grados de libertad antes descritos. Fila 1) Se evidencia que el uso de colchicina adyuvante a la terapia glucocorticoide disminuye la mortalidad global en todos los grupos, pero con una significancia estadística limitada por tocar la unidad en los intervalos de confianza. Fila 2) Se evidencia que el uso de colchicina adyuvante a la terapia glucocorticoide disminuye la mortalidad global en los pacientes del grupo ARDS grave con una significancia estadística fuerte por OR y los intervalos de confianza. Fila 3) Se evidencia que el uso de colchicina adyuvante a terapia glucocorticoide no tuvo repercusión en la reducción de tiempos de hospitalización de forma global ni por grupos de severidad con una significancia sin embargo no tuvo significancia estadística esta observación. Fila 4) Se evidencia que el uso de colchicina adyuvante a terapia glucocorticoide aumenta la probabilidad global de mejoría clínica con una significancia estadística fuerte por OR y los intervalos de confianza. Fila 5) Se evidencia que el uso de colchicina adyuvante a terapia glucocorticoide aumenta la probabilidad global de mejoría clínica en el grupo de ARDS grave por COVID-19 con una significancia estadística fuerte por OR y los intervalos de confianza. Fila 5) Se evidencia que el uso de colchicina adyuvante a terapia glucocorticoide aumenta la probabilidad de disminuir el número de traslados a centros de 3er nivel en relación con la mejoría clínica en el grupo de ARDS grave por COVID-19 con una significancia estadística fuerte por OR y los intervalos de confianza. Fuente: Elaboración Propia.

Como dato adicional con relación a contar con grupos definidos a terapia de ventilación espontánea en prono (sin ventilación mecánica), se formaron dos grupos: uno sin prono, que fueron pacientes hospitalizados en el mes de diciembre de 2020 (grupo control) y pacientes con ventilación en decúbito prono; que fueron pacientes hospitalizados en el mes de enero de 2021 en adelante, ambos grupos sin uso

de colchicina adyuvante. Estos grupos de estudio cuentan con el sesgo debido a que solo se implementó en pacientes hombres debido al mayor control de la variable durante el análisis de datos por parte del equipo de salud, encontrando que la ventilación en decúbito prono se asoció con mejoría clínica y como factor protector en el conjunto de grupos, con significancia estadística fuerte, sin embargo en el grupo de ARDS grave no se observó dicha asociación, lo cual se atribuye a el bajo número de pacientes en el grupo control, en relación a que en dicho periodo los pacientes con ARDS grave tenían una baja prevalencia en la unidad de hospitalización (Tabla 3).

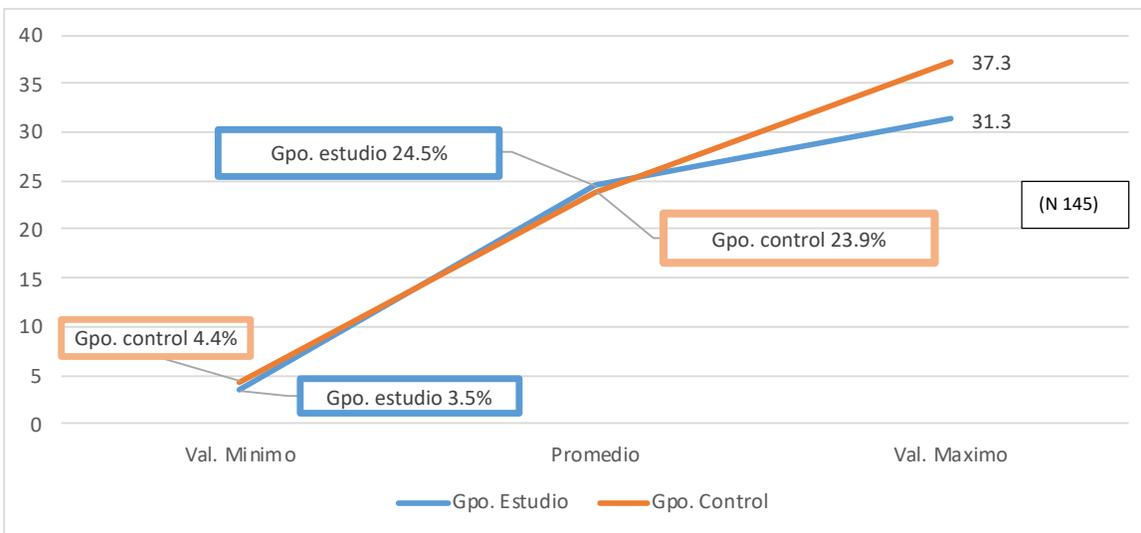
**Tabla 3. Tabla de asociación entre ventilación en prono y mejoría clínica sobre las fases leves, moderadas y graves de la enfermedad por COVID-19; por razón de probabilidades con un intervalo de confianza del 95% y prueba de hipótesis Chi X<sup>2</sup>**

Ventilación prona / Mejoría clínica	OR	IC 95% Inf.	IC 95% sup.	Valor de P	P Crítica 3.8415
1) Ventilación prona todos los grupos	0.36	0.15	0.8	P < 0.05	6.06
2) Ventilación prona ARDS grave	0.71	0.14	3.22	P > 0.05	0.17

En la columna de la izquierda se observa los objetivos de estudio específicos de acuerdo con una hipótesis nula (H0) de no asociación y una hipótesis alterna (H1) de asociación, a su derecha en la columna de color verde se observa el OR de cada variable de estudio con su intervalo de confianza al 95% en las columnas de color café a su derecha, posteriormente en la columna azul se observa el valor de P calculada por medio del estadístico de Chi X<sup>2</sup> en base a tablas con 1 grado de libertad y por último en la columna de extrema derecha se observa el valor de Chi X<sup>2</sup> calculada, con el valor de P crítica en la parte superior para los grados de libertad antes descritos. Fila 1) Se observa que la ventilación en prono en todos los grupos se asoció fuertemente con mejoría clínica con una significancia estadística en los intervalos de confianza. Fila 2) Se observa que la ventilación en prono en el grupo de ARDS grave no se asoció con mejoría clínica, dicho dato no tuvo significancia estadística por Chi X<sup>2</sup> ni por intervalos de confianza al cruzar la unidad, lo que sugiere falta de datos para objetivar la observación. Fuente: Elaboración propia.

Por último, se buscó el objetivo primario, el cual consistía en observar si en el grupo de estudio mejoraba la oxigenación más rápidamente que el grupo control, tomando como objetivo arbitrario los primeros 5 días a solicitud de personal médico de el área de hospitalización por sus observaciones de mejoría en dicho periodo y que ante falta de mejoría en las primeras 48 horas se solicitaba traslado a un centro de tercer nivel de atención. Para este análisis se obtuvieron los promedios de los valores máximos, mínimos y medias de saturación de oxígeno del grupo de pacientes con ARDS moderado y grave en los primeros 5 días de inicio de tratamiento farmacológico, comparando los valores iniciales (día 0 o ingreso) y los valores en el día 5, realizando una diferencia de proporciones al término del periodo con referencia a una oxigenación normal (considerando dicha normalidad un SAFI mayor de 460 por lo que se objetivo dicho valor como el 100%), observando un comportamiento similar entre los dos grupos, solo se observó una diferencia porcentual a favor de grupo control. Sin embargo, cabe destacar que la distribución de gravedad no fue proporcional entre ambos grupos, ya que en el grupo control el 46% fue ARDS moderado y 54% ARDS grave y en el grupo de estudio 26% fue ARDS moderado y 74% ARDS grave (Gráfica 9).

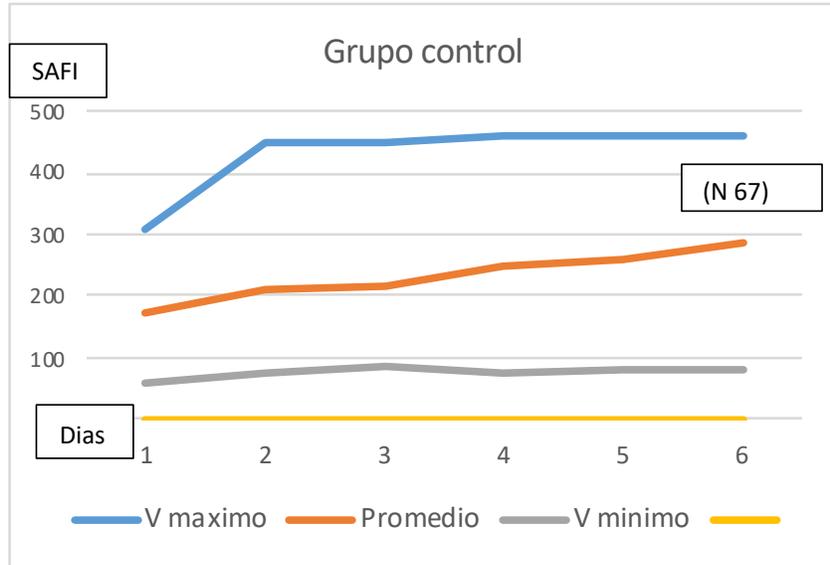
**Gráfica 9. Gráfica de mejoría de oxigenación a 5 días entre grupo control (dexametasona) y el grupo de estudio (dexametasona más colchicina) en relación con una forma moderada y grave de la enfermedad por COVID-19**



Se observa el porcentaje de mejoría clínica en la oxigenación a 5 días entre ambos grupos de estudio en relación con una forma grave y moderada de COVID-19; ARDS moderado predominantemente a la derecha y ARDS grave predominantemente a la izquierda; Grupo de dexametasona más colchicina (línea color azul) y Grupo de dexametasona monoterapia (línea color naranja). Fuente: Elaboración Propia.

En las Gráficas 10 se ilustra la evolución de los promedios de oxigenación a través del tiempo de este análisis, donde se puede observar el comportamiento a través del tiempo (5 días) de grupos de estudio y control con una evolución similar en la gráfica de rápida mejoría y mejora lenta, así como un promedio de ambas en los plazos antes descritos para este análisis. Cabe destacar que en esta observación sólo se contó con los pacientes que presentaron mejoría documentada durante su estancia en la unidad y que se egresaron por mejoría clínica sin oxígeno, por lo cual aunque en algunos de los grupos no se observó mejoría clínica, esto sólo no fue evidente en los 5 primeros días como se documenta en esta observación y posteriormente mejoraron clínicamente, lo cual puede atribuirse a los distintos fenotipos de enfermedad pulmonar y grado de fibrosis que se a observado en otros estudios.

**Gráfica 10. Gráfica de comportamiento de la oxigenación en 5 días entre grupo control (dexametasona) y el grupo de estudio (dexametasona más colchicina) en relación con una forma moderada y grave de la enfermedad por COVID-19**



Se observa la evolución de mejoría clínica en la oxigenación durante 5 días entre ambos grupos de estudio en relación con una forma moderada y grave de COVID-19; ARDS moderado derecha y ARDS grave izquierda Fuente: Elaboración propia.

Se encontró que el efecto adverso más común fue diarrea; con un 25% en el grupo de estudio y 6% en el grupo control lo que coincide con lo descrito en la literatura, sin otros efectos clínicamente observados.

## DISCUSIÓN

Realizamos un estudio retrospectivo de carácter descriptivo; de lo observado durante los meses de diciembre 2020 a marzo de 2021, con el fin de describir los datos obtenidos en una unidad de hospitalización habilitada, correspondiente a un primer nivel de atención pública y con recursos de monitoreo y terapéutico limitados, durante la contingencia epidemiológica por COVID-19.

Cabe destacar que este centro hospitalario fue acondicionado inicialmente como centro de aislamiento y de hospitalización para terapia con oxígeno suplementario por medio de dispositivos de bajo flujo por lo que sólo se implementa como medida terapéutica la tromboprofilaxis y el glucocorticoide a dosis baja para inmunomodulación de acuerdo a lo establecido por el estudio RECOVERY (*Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy*) en junio de 2020, aunado a antimicrobianos cuando la situación clínica lo ameritaba. Sin embargo, con el tercer repunte de casos con SARS Cov-2 la productividad de este centro se vio rebasada, así como sus sistemas logísticos para atención de la salud lo cual coincide con el elevado número de casos graves, traslados y defunciones en dicho periodo. Ante esta última situación, el personal médico en relación con las nuevas evidencias de tratamiento farmacológico y los limitados

recursos con los que contaba la instalación sanitaria, optó por implementar el tratamiento adyuvante con colchicina de acuerdo con lo establecido en el estudio “COLCORONA” en lo que respecta a la posología; en el entendido de que en dicho estudio se observó un efecto benéfico en pacientes con ARDS leve y sin requerimiento de hospitalización, el cual difirió del estudio GRECCO-19 en donde se administró colchicina en pacientes de ARDS leve y moderado mediante un esquema distinto. La elección del protocolo a implementar se basó, en que la dosis de colchicina establecida en el estudio COLCORONA fue más sencillo de aplicar y con menos efectos adversos descritos en la literatura, así como que en que en nuestro centro hospitalario al tratarse de una unidad circunstancial (temporal); existía limitación de monitoreo paraclínico de efectos adversos.

Cabe destacar que ante el aumento de casos graves y la poca disponibilidad para traslados de pacientes graves a centros hospitalarios de segundo y tercer nivel, fue posible observar la evolución natural de la enfermedad y efectos de fármacos en pacientes críticamente enfermos como la colchicina.

En lo que respecta al monitoreo respiratorio se utilizó clínicamente la cuantificación de la frecuencia respiratoria, monitoreo de signos de dificultad respiratoria (frecuencia respiratoria, aleteo nasal, tiraje intercostal, disociación toraco abdominal y alteración del estado mental) y un sólo tipo de oxímetro de pulso marca Xignal MD320 el cual cuenta con fotopletismografía mismo que fue auxiliar del monitoreo cardiovascular agregado a la exploración clínica (presión arterial sistémica, frecuencia cardíaca, llenado capilar, temperatura de extremidades, índice de moteado peripatelar y pruebas dinámicas de respuesta a volumen con elevación de piernas).

Dentro de los datos encontrados en el estudio fue posible observar la concordancia entre las hospitalizaciones en nuestro centro y el pico epidemiológico observado en el resto del país, lo que aunado a la saturación hospitalaria de centros de 2º y 3er nivel, conllevó a un aumento de hospitalización de pacientes con una forma grave de la enfermedad en centros de menor nivel, mismos que su logística no permitía un manejo clínico con soporte óptimo para la severidad de la enfermedad y con ello un aumento en las defunciones, así como un aumento en el requerimiento de traslados y una disminución de la realización de los mismos lo que se observa en la Gráfica 2. Lo que incrementó drásticamente los desenlaces fatales en los periodos de mayor saturación hospitalaria, como se muestra en la Gráfica 3. Lo antes descrito obligó al equipo de salud a buscar opciones terapéuticas de tratamiento y soporte médico, entre ellas se empezó a implementar la colchicina como una terapia adyuvante al glucocorticoide (Gráfica 6), donde al observar un aumento en la mejoría clínica de los pacientes y con los recientes datos de los estudios GRECCO-19 y COLCORONA, nos dimos a la tarea de hacer un análisis retrospectivo de los pacientes hospitalizados en base a sus parámetros clínico epidemiológicos (Gráfica 4) y los efectos de la terapia adyuvante con colchicina.

En la Gráfica 4 se observa una relativa homogeneidad de las variables en estudio en lo referente a comorbilidades crónicas, sexo y grupos de edad, con una desproporción no significativa en los pacientes con enfermedades respiratorias previas y el grupo de edad entre 30 y 44 años, lo cual fue asociado al bajo número de pacientes en el grupo de enfermedades respiratorias y el mayor número de pacientes del sexo masculino en el grupo de edad entre 30 y 44 años. Posteriormente se realizaron tablas de contingencia para un análisis univariable entre cada una de las comorbilidades y la razón de probabilidades (OR) de desarrollar una fase grave de la enfermedad por COVID-19 con un intervalo de confianza calculado al 95% a dos colas. Para este análisis únicamente se contó a pacientes que fueron observados durante

todo el periodo de enfermedad (mejoría/defunciones), por lo que se descartó a pacientes de los cuales se perdieran datos de seguimiento (traslados/altas voluntarias). Así mismo se realizó un contraste de hipótesis por medio del estadístico Chi X<sup>2</sup> con el fin de observar concordancia estadística calculando el valor de P y comparándola con el valor crítico de P de tablas a un grado de libertad a un IC del 95%. Encontrando que la obesidad, hipertensión arterial y una edad mayor de 60 años son factores de riesgo de mayor asociación para desarrollar una forma grave de la enfermedad por COVID-19 como se muestra en la Tabla 1.

Posteriormente se formaron grupos con base a terapia con glucocorticoide a dosis baja en monoterapia y glucocorticoide a dosis bajas más colchicina con el fin de observar la mejoría clínica global y en enfermedad grave, encontrado una tendencia a mayor mejoría en el grupo de colchicina como se demuestra en las Gráficas 7 y 8, sin embargo ante una desproporción entre los grupos de enfermedad (leve, moderada y grave) como se observa en los gráficos 5 y 6, se decidió realizar un análisis univariable por razón de probabilidades (OR), con fin de asociar el grupo de colchicina y reducción de la mortalidad global en ARDS grave y en la reducción de tiempos de hospitalización con un intervalo de confianza calculado al 95%. Para este análisis de igual manera se contó a pacientes que se observó durante todo el periodo de enfermedad (mejoría/defunciones) por lo que se descartó a pacientes de los cuales se perdieran datos de seguimiento (traslados/altas voluntarias). Además, se realizó un contraste de hipótesis por medio del estadístico Chi X<sup>2</sup> con el fin de observar concordancia estadística de la adyuvancia de colchicina como un factor protector, calculando el valor de P a un IC del 95% y comparandola con el valor crítico de P de tablas a un grado de libertad, encontrando una asociación franca con la reducción de la mortalidad en el grupo de ARDS grave no así en la reducción de tiempos de hospitalización con un P significativa, llama la atención que si bien no se observó una franca asociación en la reducción de la mortalidad en todos los grupos a pesar de un OR fuerte y significancia estadística limítrofe (cruce de la unidad en los intervalos de confianza), si se puede observar la tendencia a favor del grupo de estudio, sin embargo se deberán realizar estudios prospectivos de mayor robustez con el fin de confirmar o descartar esta observación (Tabla 2 parte superior). De igual manera dentro de esta tabla de análisis se buscó la asociación entre mejoría clínica global, mejoría clínica en ARDS grave y en reducción de traslados a un centro de 3er nivel, encontrado una razón de probabilidades de hasta una 5.7 (ARDS todos los grupos) y 5.2 (ARDS grave) veces mayor probabilidad de mejorar clínicamente con el grupo de estudio (colchicina), con significancia estadística por intervalos de confianza (95%) y por Chi X<sup>2</sup>, por otra parte, se observó misma tendencia en una razón de probabilidades de hasta 6.65 veces mayor probabilidad de cancelar un traslado por mejoría clínica. (Tabla 2 parte inferior).

En nuestro centro no se contaba con soporte ventilatorio mecánico al ser un centro de primer nivel habilitado y durante la observación de nuestro estudio se documentó que; en los pacientes hasta el mes de diciembre de 2020 no se implementaba la ventilación en prono, mismo que se implementa de forma imperativa a todos los pacientes del centro a partir del mes de enero, por lo que fue posible formar grupos de ARDS leve, moderado y grave (sin uso de colchicina), donde se observó que en forma global (todos los grupos) la ventilación prona es un factor protector con fuerza de asociación y estadística significativa, sin embargo en el grupo de ARDS grave dicho beneficio no fue posible observarlo en los intervalos de confianza para el OR a pesar de la significancia estadística por Chi X<sup>2</sup>, pero fue posible observar la tendencia de datos como factor protector, aunado a que se atribuye este último resultado

de las observaciones a un bajo número de pacientes con ARDS grave en el grupo control (paciente sin prono en mes de diciembre) y recordando que la ventilación mecánica es el tratamiento de elección en este tipo de pacientes con lo cual no se contaba.

Por último en lo que respecta a la mejoría de la oxigenación en los primeros 5 días y con ello disminución de requerimiento de oxígeno, no fue posible observar una asociación estadísticamente significativa lo que se puede atribuir a que se trató con pacientes de grupos clínicamente distintos (ARDS moderado y ARDS grave). En la Gráfica 9 se observa en una media el porcentaje de mejoría en oxigenación a 5 días, donde se evidencia el aumento del porcentaje de oxigenación de forma similar con punto de inflexión en el tercer día a favor de mayor mejoría en el grupo de pacientes con ARDS moderado (control) en comparación con el grupo de pacientes con ARDS grave (estudio) que si bien; por sí solo la mortalidad en este último grupo de pacientes oscila entre 45% con respecto al grupo control que oscila la mortalidad entre 32% (Borquez *et al.*, 2021), el resultado observado en nuestro estudio; permitió observar la tendencia de datos a la no inferioridad del grupo de estudio frente al grupo control en lo que respecta a la mejoría del porcentaje de oxigenación, así mismo en la Gráfica 10 se observa desplegado los valores de SAFI máximos y mínimos de ingreso y los primeros 5 días de hospitalización, así como el promedio de mejoría de la saturación de oxígeno (SAFI) y el comportamiento de la enfermedad en dicho periodo, que si bien es un periodo de tiempo corto para el estudio, se requieren más estudios prospectivos y aleatorizados con dicho objetivo de investigación en un periodo de tiempo mayor.

## CONCLUSIONES

Podemos concluir que la terapia adyuvante con colchicina intervino positivamente en la evolución clínica del síndrome de dificultad respiratoria aguda moderada y grave por COVID-19, además de que podría ser una opción terapéutica de acuerdo con lo observado en este estudio y que por su accesibilidad (disponibilidad y costo) la pone al alcance de entidades sanitarias pública y privadas, que si bien hace falta más estudios en nuestra población de mayor complejidad para la evaluación clínica y paraclínica de forma prospectiva, nuestro estudio aumenta el acervo científico y puede ser una base que coadyuve a sustentar nuevos estudios.

## REFERENCIAS

1. **Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al.** A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>
2. **Cheng VCC, Wong S-C, Chen JHK, Yip CCY, Chuang VWM, Tsang OTY, et al.** Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41(5):493–8. doi: <https://doi.org/10.1017/ice.2020.58>
3. **Law S, Leung AW, Xu C.** Severe acute respiratory syndrome (SARS) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): From causes to preventions in Hong Kong. *Int J Infect Dis.* 2020;94:156–63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.059>

4. **Instituto Nacional Electoral.** ACUERDO del Consejo General del Instituto Nacional Electoral por el que se determina la reanudación de plazos para atender las tareas sustantivas y procedimentales atinentes a la materia de fiscalización, bajo la modalidad a distancia o semipresencial, con motivo de la pandemia COVID-19. INE/CG301/2020. 2020.
5. **The RECOVERY Collaborative Group.** Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436>
6. **Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al.** Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. 2021 <https://doi.org/10.1101/2021012621250494>
7. **Deftereos 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(6):e2013136. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136>
8. **Rodríguez-Baño J, Pachón J, Carratalà J, Ryan P, Jarrín I, Yllescas M, et al.** Treatment with tocilizumab or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: a multicentre cohort study (SAM-COVID-19). *Clinical Microbiology and Infection.* 2021;27(2):244–52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.010>
9. **National Institutes of Health.** Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. 2019. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
10. **Tian D, Liu Y, Liang C, Xin L, Xie X, Zhang D, et al.** An update review of emerging small-molecule therapeutic options for COVID-19. *Biomed Pharmacother.* 2021;137:111313. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111313>
11. **Gracheva IA, Shchegravina ES, Schmalz H-G, Beletskaya IP, Fedorov AY.** Colchicine Alkaloids and Synthetic Analogues: Current Progress and Perspectives. *J Med Chem.* 2020;63(19):S. 10618-10652. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00222>
12. **Herrera-García JC, Nuche-Salazar NP, Domínguez-Peregrina A, Reyes R, Arizpe-Bravo B.** Neumonía grave por COVID-19 y administración de medicamentos biológicos. *Med Int Mex.* 2020;36(6):888–94
13. **Dupuis J, Sirois MG, Rhéaume E, Nguyen QT, Clavet-Lanthier M-É, Brand G, et al.** Colchicine reduces lung injury in experimental acute respiratory distress syndrome. Veldhuizen RA, editor. *PLoS ONE.* 2020;15(12):e0242318. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242318>