

¿La colchicina puede prevenir el infarto agudo de miocardio? Revisión sistemática y metaanálisis

Can colchicine prevent acute myocardial infarction? Systematic review and meta-analysis

WALTER MASSON^{1,2}, MARTÍN LOBO^{1,3}, AUGUSTO LAVALLE-COBO^{1,4}, GRACIELA MOLINERO¹

RESUMEN

Introducción y objetivos: La asociación entre el uso de colchicina y la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) es heterogénea. El objetivo principal del presente estudio fue evaluar el efecto de la colchicina sobre la incidencia de IAM. La evaluación de la incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) y la mortalidad cardiovascular fueron los objetivos secundarios.

Material y métodos: Se realizó un metaanálisis de estudios aleatorizados que evaluaron el uso de colchicina en pacientes con enfermedad aterosclerótica y que reportaron los eventos cardiovasculares, luego de una búsqueda en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Embase, Scielo y Cochrane Controlled Trials. Se utilizó un modelo de efectos fijos o aleatorios según la heterogeneidad observada.

Resultados: Se seleccionaron para el análisis del punto final primario 7 estudios (con un total de 5966 sujetos en la rama colchicina y 5948 pacientes en la rama control). Este metaanálisis demostró que la terapia con colchicina se asoció a un menor riesgo de IAM (OR: 0,76, IC 95%: 0,62-0,92; $I^2=15\%$). Asimismo, se observó una reducción significativa en la incidencia de ACV, sin un efecto significativo en la mortalidad cardiovascular, con la intervención farmacológica.

Conclusión: El uso de colchicina en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica se asoció a una reducción significativa en la incidencia de IAM. La incorporación de la colchicina dentro del arsenal terapéutico de la enfermedad cardiovascular deberá ser considerada por las futuras guías de práctica clínica.

Palabras clave: Colchicina - Infarto agudo de miocardio - Accidente cerebrovascular - Enfermedad cardiovascular/mortalidad.

SUMMARY

Introduction and objectives: The association between the use of colchicine and the incidence of acute myocardial infarction (AMI) is inconsistent. The main objective of this study was to evaluate the effect of colchicine on the incidence of AMI. Assessment of the incidence of stroke and cardiovascular mortality were secondary endpoints.

Methods: A meta-analysis of randomized studies that evaluated the use of colchicine in patients with atherosclerotic disease and reported cardiovascular events was performed, after searching the PubMed/MEDLINE, Embase, Scielo and Cochrane Controlled Trials databases. A fixed or random effects model were used depending on the heterogeneity observed.

Results: Seven studies were selected for the analysis of the primary end point (5966 subjects in the colchicine arm and 5948 patients in the control arm). This meta-analysis demonstrated that colchicine therapy was associated with a lower risk of AMI (OR: 0.76, 95% CI: 0.62-0.92; $I^2 = 15\%$). Likewise, a significant reduction in the incidence of stroke was observed without a significant effect on cardiovascular mortality with pharmacological intervention.

Conclusion: The use of colchicine in patients with atherosclerotic cardiovascular disease was associated with a significant reduction in the incidence of AMI. The incorporation of colchicine into the therapeutic arsenal of cardiovascular disease should be considered by future clinical practice guidelines.

Key words: Colchicine - Acute myocardial infarction - Stroke - Cardiovascular Diseases/ mortality.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en la mayoría de los países, con un enorme impacto económico y sanitario. (1)

La terapia con estatinas reduce aproximadamente en un 22% la incidencia de eventos coronarios mayores por cada 1 mmol/l (≈ 39 mg/dl) de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) que disminuye. (2) Sin embargo, aun cuando los pacientes estén correc-

REV ARGENT CARDIOL 2021;89:42-49. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i1.19611>

Recibido:28/08/2020 - Aceptado:14/11/2020

Dirección para separatas: Walter Masson - E-Mail: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar - Tte Gral Perón 4190 - C1199AB - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina - Tel: +54 01149590200 - Fax: +54 (011) 4959-8262

¹ Consejo de Epidemiología y Prevención Cardiovascular, Sociedad Argentina de Cardiología. Azcuénaga 980 (C1115AAD), Buenos Aires, Argentina.

² Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Tte. Gral. Juan Domingo Perón 4190 (C1199ABB), Buenos Aires, Argentina.

³ Servicio de Cardiología, Hospital Militar Campo de Mayo. Tte. Gral. Riechieri S/N (B1659AMA), Buenos Aires, Argentina.

⁴ Servicio de Cardiología, Sanatorio Finochietto. Av. Córdoba 2678 (C1187AAN), Buenos Aires, Argentina.

tamente medicados con estatinas e inclusive alcancen las metas lipídicas recomendadas por las diferentes guías, los eventos cardiovasculares siguen ocurriendo. El riesgo cardiovascular remanente una vez conseguido el objetivo de C-LDL con el uso apropiado de estatinas se conoce como “riesgo cardiovascular residual”. (3) Este riesgo residual se debe, en gran medida, a otros factores lipídicos diferentes del C-LDL pero con potencial acción aterogénica, como son las lipoproteínas ricas en triglicéridos. (4,5)

Sin embargo y más allá del riesgo residual “lipídico”, se han propuesto otros mecanismos para explicar el riesgo cardiovascular remanente. En dicho contexto, la inflamación es considerada un factor relevante en el proceso de la aterosclerosis, en la aparición de los eventos cardiovasculares clínicos y en el riesgo cardiovascular residual. (6) Por lo tanto, las terapias antiinflamatorias dirigidas a la inflamación de la placa aterosclerótica podrían contribuir a la estabilización de la placa y a la prevención de los eventos tromboembólicos. (7,8)

En los últimos años se ha propuesto a la colchicina como una potencial opción terapéutica en el marco de la enfermedad coronaria. (9) A través de la unión a las proteínas a-tubulina y b-tubulina, la colchicina tiene múltiples propiedades antiinflamatorias, incluida la inhibición de la polimerización de los microtúbulos, la afectación del rodamiento de los leucocitos y de la adhesión endotelial, la inhibición del inflammasoma NLRP y la disminución en la secreción de citocinas. (10)

Varios metaanálisis han evaluado la asociación entre el uso de colchicina y los eventos cardiovasculares. (11-14) Sin embargo, los resultados sobre la asociación entre el uso de colchicina y la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) fueron heterogéneos. Más aún, en el ensayo clínico COLCOT, que fue uno de los estudios que incluyeron mayor número de pacientes, si bien se evidenció una reducción del punto final combinado de eventos cardiovasculares, esto fue principalmente a expensas de una reducción del accidente cerebrovascular (ACV) y de la hospitalización urgente por angina inestable, y no por una disminución en el riesgo de IAM. (15) Asimismo, recientemente se han publicado dos nuevos ensayos clínicos y ha surgido la necesidad de actualizar y clarificar la información. (16,17)

El objetivo principal del presente metaanálisis fue evaluar el efecto de la colchicina en la incidencia de IAM en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida. Por otro lado, analizar el impacto de dicha droga sobre la incidencia de ACV y la mortalidad cardiovascular fue el objetivo secundario.

MATERIAL Y MÉTODOS

Extracción de datos y evaluación de la calidad: El metaanálisis se realizó de acuerdo con la declaración PRISMA para informar revisiones sistemáticas. (18) Se realizó una búsqueda en la literatura para identificar ensayos clínicos que evaluaran la terapia con colchicina, publicados

entre enero de 1990 y septiembre de 2020. Dos revisores independientes realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas PubMed/Medline, EMBASE, Scielo y Cochrane Clinical Trials usando los términos “colchicine”, “major cardiovascular events”, “myocardial infarction”, “coronary heart disease”, “stroke”, “cardiovascular mortality”, “mortality” y “cardiovascular risk”. Los estudios elegidos fueron aquellos ensayos clínicos aleatorizados que informaron los datos sobre los eventos cardiovasculares y que evaluaron el efecto de la colchicina en poblaciones con enfermedad aterosclerótica clínica (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica). En el caso de estudios que evaluaron pacientes con cirugía cardíaca, se seleccionaron aquellos en los cuales los pacientes con enfermedad coronaria representaron >50% del total de la población incluida.

El punto final primario del estudio fue la incidencia de IAM. La ocurrencia de ACV y la mortalidad cardiovascular se consideraron puntos finales secundarios.

Se evaluó el riesgo potencial de sesgos para todos los ensayos incluidos utilizando la herramienta Cochrane desarrollada para este propósito (Rob 2). (19) Esta herramienta evalúa el sesgo en cinco dominios diferentes: sesgo que surge de la asignación al azar, sesgo debido a desviaciones de la intervención prevista, sesgo debido a datos de resultado faltantes, sesgo en la medición del resultado y sesgo en la selección del resultado informado. Cada dominio se calificó como de “alto riesgo de sesgo”, de “bajo riesgo de sesgo” o con “algunas preocupaciones”.

El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité Asesor del Consejo de Epidemiología y Prevención Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología.

Análisis estadístico: Se estimó el efecto sumario del uso de colchicina sobre los puntos finales previamente comentados. Las medidas del tamaño del efecto se expresaron como *odds ratios* (OR) y se calculó el estadístico I^2 para cuantificar la heterogeneidad y la inconsistencia entre los ensayos. Se eligió un modelo de efectos fijos o aleatorios, dependiendo del valor de I^2 (<40% o >40%, respectivamente). Para comparar el efecto promedio entre los subgrupos, utilizamos la prueba Z. El nivel de significación estadística se estableció en 0,05 (análisis de dos colas). Para el análisis se utilizó el software estadístico R. (20)

Análisis del sesgo de publicación: Se creó un gráfico de embudo utilizando el error estándar (SE) por log OR. Asimismo, se realizaron las pruebas de Harbord y Peters, ajustadas por el número de estudios incluidos.

Análisis de sensibilidad: El análisis de sensibilidad consiste en replicar los resultados del metaanálisis, excluyendo en cada paso cada uno de los estudios incluidos en la revisión. Si los resultados obtenidos son similares, tanto en la dirección como en la magnitud del efecto, se considera que el análisis es robusto.

RESULTADOS

En total, 9 estudios que evaluaron el uso de colchicina fueron seleccionados para el análisis cuantitativo. (15-17, 21-26) Siete trabajos fueron elegidos y considerados para el análisis del punto final primario, incluyendo 11914 pacientes. (15-17, 21-22, 25-26) Un total de 5966 sujetos se analizaron en la rama colchicina y 5948 pacientes en el grupo placebo. Ocho ensayos clínicos que incluyeron 12275 pacientes fueron elegidos para el análisis de ACV. (15-17, 21-22, 24-26) Asimismo, ocho estudios que informaron la mortalidad cardiovascular (12111 pacientes) fueron tenidos en cuenta para el

análisis de dicho punto final secundario. (15-17, 21-23, 25-26) El diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios puede observarse en la Figura 1.

Todos los estudios evaluados fueron ensayos aleatorizados. La calidad de los estudios incluidos en el presente metaanálisis se resume en la Figura 2.

Cuatro de los estudios evaluados incluyeron pacientes con enfermedad coronaria estable, mientras que otros cuatro evaluaron sujetos luego de un síndrome coronario agudo. Un estudio incluyó pacientes con diabetes que serían sometidos a una angioplastia coronaria y otros dos estudios evaluaron pacientes sometidos a una cirugía cardíaca. El tiempo medio de seguimiento osciló entre 1 y 28,6 meses.

Las características de los estudios incluidos pueden observarse en la Tabla 1.

Este metaanálisis demostró que la terapia con colchicina se asoció a un menor riesgo de IAM (OR: 0,76; IC 95%: 0,62-0,92; $I^2 = 15\%$) (Figura 3). Asimismo, se observó una reducción significativa en la incidencia de ACV (OR: 0,48; IC 95%: 0,30-0,76; $I^2 = 0\%$), sin un efec-

to significativo en la mortalidad cardiovascular (OR: 0,71; IC 95%: 0,49-1,05; $I^2 = 32\%$) con la intervención farmacológica (Figura 4).

La evaluación gráfica y analítica sugiere ausencia de sesgo de publicación (Figura 5).

El análisis de sensibilidad muestra que los resultados son robustos (Figura 6).

DISCUSIÓN

En este metaanálisis observamos que el tratamiento con colchicina comparado con placebo se asoció a un menor riesgo de IAM. Por otro lado, el uso de dicho fármaco también se asoció a un menor riesgo de ACV, sin ser significativa la reducción de la mortalidad cardiovascular.

Existe evidencia que respalda y confirma el rol de la inflamación en el proceso fisiopatológico de la aterosclerosis. (27) Dentro de los múltiples mecanismos moleculares involucrados en el proceso inflamatorio, se encuentra la participación activa de los inflamomas.

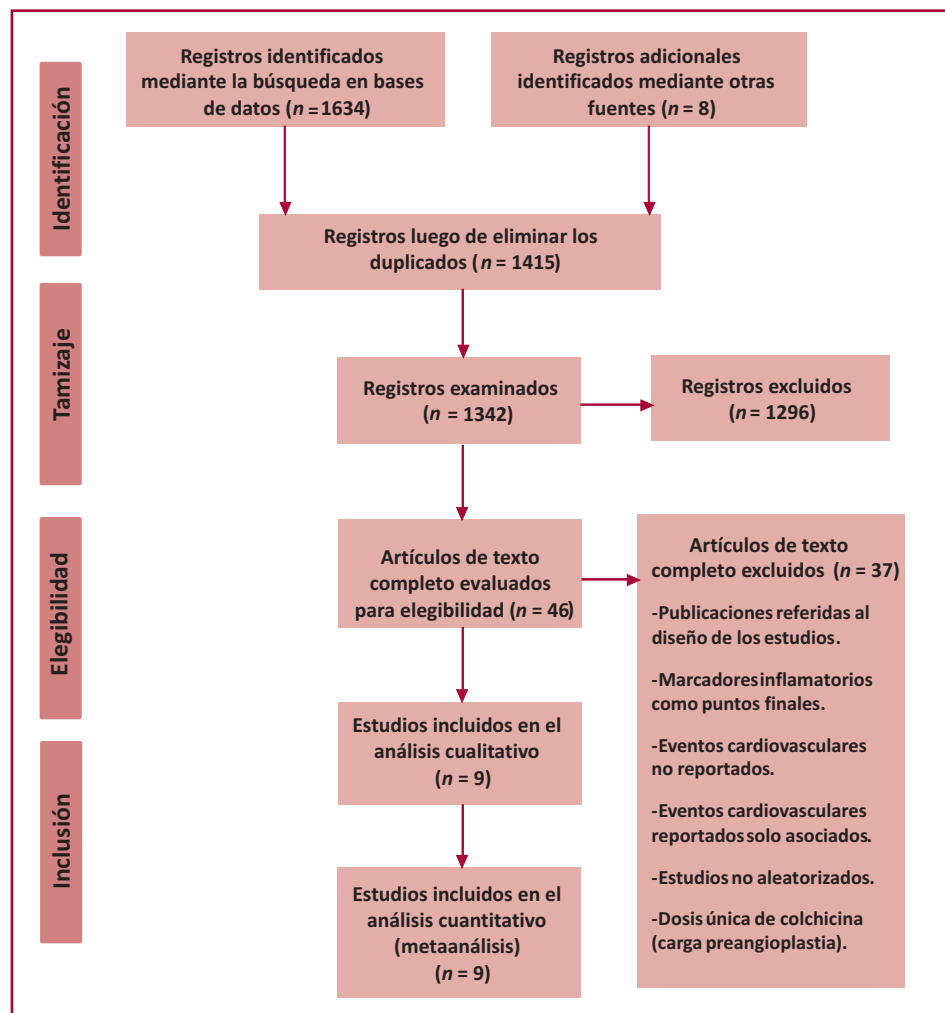


Fig. 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios.

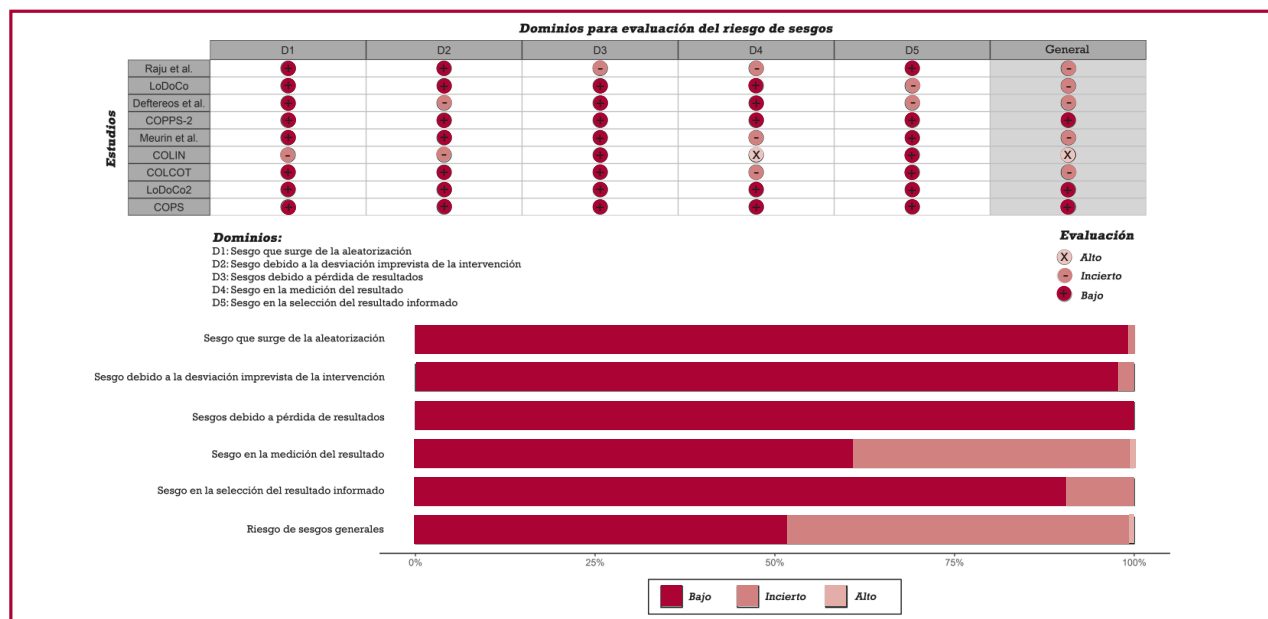


Fig. 2. Análisis de los sesgos de los estudios incluidos

TABLA 1. Características de los estudios incluidos en el análisis.

Estudio	Rama colchicina (dosis diaria)	N	Rama control	n	Población	Seguimiento (meses)
Raju et al. (21)	1 mg	40	Placebo	40	SCA o ACV isquémico	1
LoDoCo (31)	0,5 mg	282	Cuidado usual	250	Enfermedad coronaria estable	24
Deftereos et al. (23)	1 mg	100	Placebo	96	Diabéticos con necesidad de angioplastia coronaria	6
COPPS-2 (24)	0,5 a 1 mg (según el peso)	180	Placebo	180	Postcirugía cardíaca.	3
Meurin et al. (25)	1 mg	98	Placebo	99	Postcirugía cardíaca con derrame pericárdico	6
COLIN (26)	1 mg	23	Placebo	21	SCA	1
COLCOT (35)	0,5 mg	2366	Placebo	2379	SCA	22,6
LoDoCo-2 (22)	0,5 mg	2762	Placebo	2760	Enfermedad coronaria estable	28,6
COPS (17)	1 mg x 1 mes, luego 0,5 mg	396	Placebo	399	SCA	12

ACV: accidente cerebrovascular; SCA: síndrome coronario agudo

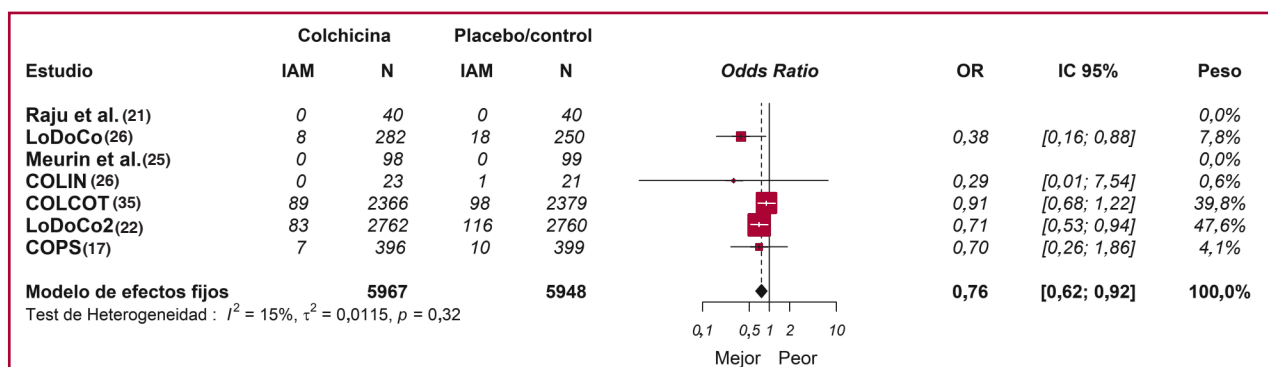


Fig. 3. Efecto de la terapia con colchicina sobre la incidencia de infarto agudo de miocardio. Modelo de efectos fijos, odds ratio, intervalo de confianza 95% y estadístico I²

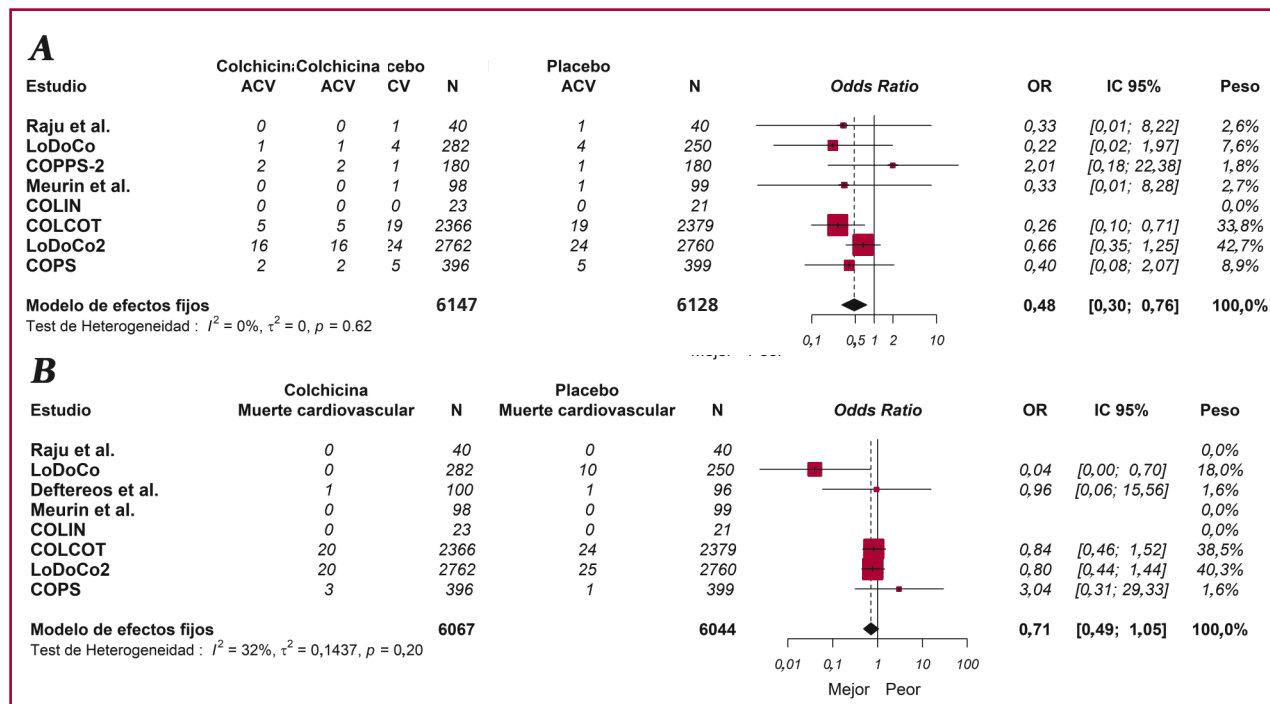


Fig. 4. Efecto de la terapia con colchicina sobre la incidencia de accidente cerebrovascular (A) y mortalidad cardiovascular (B). Modelo de efectos fijos, odds ratio, intervalo de confianza 95% y estadístico I^2

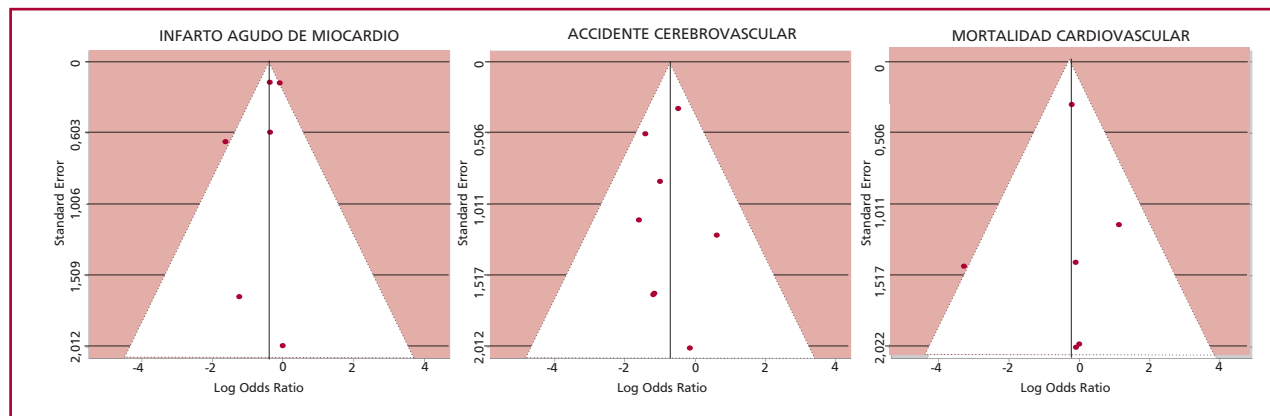


Fig. 5. Evaluación gráfica del sesgo de publicación (gráfico de embudo)

Los inflammasomas son complejos de proteínas de alto peso molecular que se forman en el compartimento citosólico en respuesta a diferentes estímulos. (28) Entre los más estudiados en el contexto de la aterosclerosis se ubica el complejo de señalización multiproteico citosólico llamado inflammasoma NLRP3, que sirve como plataforma para la activación de la caspasa-1 y favorece la síntesis de las citocinas proinflamatorias, como la interleucina (IL)-1 β , la IL-18, e, indirectamente, la IL-6. (29)

Se han descrito al menos cuatro supuestos mecanismos de inhibición del inflammasoma NLRP3 por la colchicina: 1) inhibición del gen MEFV que da como

resultado la inhibición del receptor-pirina; 2) inhibición del ensamble citoplásmico del inflammasoma debido a la interferencia de la tubulina; 3) bloqueo directo de la caspasa-1; 4) inhibición de la formación de poros mediados por P2X7, lo que genera una disminución del flujo de salida de K⁺. El resultado final es la disminución de la síntesis de la forma activa de la IL-1 β . (30) Por otro lado, un subestudio proteómico del ensayo clínico LoDoCo-2 demostró que el efecto antiinflamatorio de la colchicina en pacientes con enfermedad coronaria crónica se explicaría no solo por su efecto sobre el inflammasoma, sino también por su efecto sobre la función de los neutrófilos. (31)

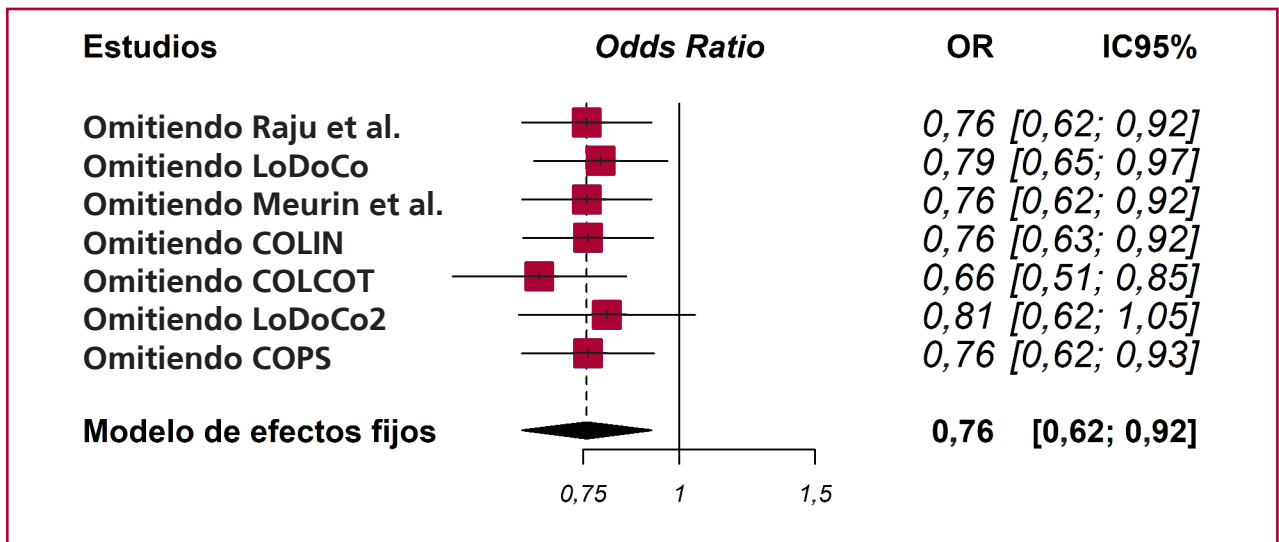


Fig. 6. Análisis de sensibilidad

La colchicina no es el único fármaco con efecto antiinflamatorio que se ha evaluado en el contexto de la prevención cardiovascular. El estudio CANTOS demostró que el tratamiento antiinflamatorio anti IL-1 β con canakinumab en pacientes con IAM previo redujo significativamente la tasa de eventos cardiovasculares comparado con placebo. (32) Sin embargo, en el estudio CIRT, que evaluó el uso de bajas dosis de metotrexato en pacientes con enfermedad aterosclerótica estable, no se observó una reducción en los niveles de IL-1 β , IL-6 o proteína C reactiva y, consecuentemente, no se demostró una reducción de los eventos cardiovasculares con la medicación en comparación con el placebo. (33)

A pesar de toda la evidencia disponible sobre cuestiones fisiopatológicas que explicarían el potencial beneficio de la colchicina sobre la incidencia de IAM, los ensayos clínicos previamente publicados han mostrado resultados contradictorios. Quizás el beneficio más robusto sea el observado en términos de incidencia de ACV. (14) Si bien los eventos cerebrovasculares y coronarios tienen bases fisiopatológicas en común, el potencial impacto de la colchicina sobre la ocurrencia de fibrilación auricular podría ser un mecanismo adicional en la protección de eventos isquémicos cerebrales. (34)

Nuestro metaanálisis tuvo como objetivo principal clarificar si existe o no una asociación significativa entre el uso de la colchicina y la incidencia de IAM, incorporando los últimos ensayos clínicos recientemente publicados.

Cuando analizamos los dos estudios clínicos que han incluido más pacientes, los resultados fueron distintos. En el estudio COLCOT, que incluyó 4745 pacientes luego de un síndrome coronario agudo, no se observó una diferencia significativa en la incidencia de IAM con el uso de 0,5 mg diarios de colchicina. (15) Sin embargo, un subanálisis del estudio COLCOT mostró

que el beneficio fue mayor en los pacientes que recibieron colchicina en los primeros tres días posteriores al IAM en comparación con los sujetos que recibieron la medicación entre los días 4 y 30. (35) Por otro lado, el recientemente publicado ensayo LoDoCo-2, que incluyó 5522 sujetos con enfermedad coronaria estable, reportó una disminución significativa del 30% en la ocurrencia de IAM luego de administrar la misma dosis de colchicina. (16) En la misma línea, los resultados del estudio LoDoCo, que incluyó pacientes con enfermedad coronaria estable, mostraron una reducción significativa en la incidencia de eventos coronarios agudos con el uso de colchicina (22), mientras que el estudio COPS, que fue desarrollado en pacientes con un síndrome coronario agudo reciente y usó una dosis más elevada de colchicina durante el primer mes (1 mg), no evidenció un beneficio clínico en la incidencia de IAM. (17)

A priori, la intuición nos dice que los pacientes luego de un síndrome coronario agudo están más inflamados, por lo que debería ser la población más beneficiada por la intervención farmacológica. Sin embargo, la discordancia entre lo hipotetizado basándonos en la fisiopatología y los resultados observados en los ensayos clínicos no está del todo aclarada. En general, una alta proporción de pacientes estaban medicados con estatinas en todos los estudios. Sin embargo, la doble antiagregación (aspirina más otro antiagregante plaquetario) fue mucho más elevada en los estudios que incluyeron pacientes con cuadros coronarios agudos.

¿La eficacia de la colchicina es mayor en estados de menor inflamación, pero constante? En la etapa aguda de la enfermedad, ante un estado protrombótico mayor, ¿podría la medicación antiagregante o anticoagulante atenuar el efecto de la colchicina? Es claro que no contamos con las respuestas definitivas a estos interrogantes, teniendo en cuenta que, además, las diferencias

podrían explicarse por cuestiones estadísticas (falta de poder en los estudios más pequeños) o simplemente por azar. Determinar si el impacto de la colchicina difiere en las distintas poblaciones escapa al objetivo de nuestro trabajo y deberá analizarse en futuras investigaciones.

El resultado principal de nuestro metaanálisis, luego de analizar toda la información disponible a la fecha en forma conjunta, demostró que el uso de colchicina se asoció a una reducción del 24% en la incidencia de IAM. Asimismo, el efecto beneficioso sobre la incidencia de ACV fue reconfirmado. Finalmente, no encontramos una asociación entre el uso de colchicina y una menor mortalidad cardiovascular, aunque sí se observó una tendencia no significativa a favor del fármaco antiinflamatorio. El menor número de eventos reportados para este punto final primario en comparación con la incidencia de IAM (105 vs. 430) podría explicar la ausencia de significación estadística.

Este metaanálisis presenta varias limitaciones. En primer lugar, se observó heterogeneidad clínica (características de las poblaciones, diferentes dosis de colchicina, diferente seguimiento). Sin embargo, en el análisis de la variable principal, la heterogeneidad estadística fue baja y los resultados fueron robustos al realizar el análisis de sensibilidad. En segundo lugar, el análisis incluyó solo los datos globales de cada ensayo sin tener datos individuales. Tercero, nuestro análisis incluyó pocos estudios y el número de eventos fue pequeño en muchos de ellos. Por último, los datos del estado inflamatorio durante el seguimiento fueron escasamente reportados en los estudios evaluados. Consecuentemente, no pudimos evaluar si la asociación entre el uso de la colchicina y la menor incidencia de IAM se modificaría al considerar el nivel de los marcadores inflamatorios alcanzados con la terapia farmacológica.

CONCLUSIÓN

Nuestro análisis mostró que el uso de colchicina en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica se asoció a una reducción significativa en la incidencia de IAM. Asimismo, en comparación con el grupo placebo, los eventos cerebrovasculares fueron significativamente menos frecuentes en el grupo de pacientes que utilizaron colchicina. Sin embargo, no encontramos una reducción significativa en la mortalidad cardiovascular con el uso de esta droga antiinflamatoria. La incorporación de la colchicina dentro del arsenal terapéutico de la enfermedad cardiovascular deberá ser discutida y considerada por las futuras guías de práctica clínica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

Fuente de financiación

Ninguna.

BIBLIOGRAFÍA

- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carsonet AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139–e596. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5).
- Hernández-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, Brea A, Díaz A, Mantilla T, et al. Residual cardiovascular risk of lipid origin. Components and pathophysiological aspects. *Clin Investig Arterioscler* 2019;31:75-88. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.06.007>.
- Varbo A, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol and triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerosis progression and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:2133-2135. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308305>.
- Lawler PR, Akinkuolie AO, Harada P, Glynn RJ, Chasman DI, Ridker PM, et al. Residual risk of atherosclerotic cardiovascular events in relation to reductions in very low-density lipoproteins. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e007402. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.007402>.
- Prati F, Marco V, Paoletti G, Albertucci M. Coronary inflammation: why searching, how to identify and treat it. *Eur Heart J Suppl* 2020;22(Suppl E):E121-24. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa076>.
- Ridker PM. From CRP to IL-6 to IL-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res* 2016;118:145-56. <<https://HYPERLINK> "<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306656>" doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306656>.
- Li B, Li W, Li X, Zhou H. Inflammation: a novel therapeutic target/direction in atherosclerosis. *Curr Pharm Des.* 2017;23:1216-27. <https://HYPERLINK> "<https://doi.org/10.2174/1381612822666161230142931>" doi.org/10.2174/1381612822666161230142931.
- Akodad M, Sicard P, Fauconnier J, Roubille F. Colchicine and myocardial infarction: A review. *Arch Cardiovasc Dis* 2020 Jul 22;S1875-2136(20)30143-1. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2020.04.007>.
- Leung YY, Hui LLY, Kraus VB. Colchicine: Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45:341-350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.06.013>.
- Hemkens LG, Ewald H, Gloy VL, Arpagaus A, Olu KK, Nidorf M, et al. Cardiovascular effects and safety of long-term colchicine treatment: cochrane review and meta-analysis. *Heart* 2016;102:590-6. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308542>.
- Verma S, Eikelboom JW, Nidorf SM, Al-Omran M, Gupta N, Teoh H, et al. Colchicine in cardiac disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:96. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0068-3>.
- Al-Abdoun A, Barbarawi M, Khan SU, Osman M, Upadhrasta S, Solipuram V, et al. Colchicine therapy in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Coron Artery Dis.* 2020 Jul 23. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000931>.
- Masson W, Lobo M, Molinero G, Masson G, Lavalle-Cobo A. Role of Colchicine in Stroke Prevention: An Updated Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29:104756. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104756>.
- Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497-2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>.
- Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020 383:1838-47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372>.
- Tong DC, Quinn S, Nasis A, Hiew C, Roberts-Thomson P, Adams

- H, et al. Colchicine in Patients with Acute Coronary Syndrome: The Australian COPS Randomized Clinical Trial. *Circulation* 142:1890-900 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050771>.
18. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.
19. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutronet I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:14898. <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>.
20. Conducting meta-analyses in R with the metaphor package. *J Stat Softw* 2010;36:1-48.
21. Raju NC, Yi Q, Nidorf M, Fagel ND, Hiralal R, Eikelboom JW. Effect of colchicine compared with placebo on high sensitivity C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome or acute stroke: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 2012;33:88-94. <https://doi.org/10.1007/s11239-011-0637-y>.
22. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404-410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.027>.
23. Devereux S, Giannopoulos G, Raisakis K, Kossyvakis C, Kaoukis A, Panagopoulou V, et al. Colchicine treatment for the prevention of bare-metal stent restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1679-1685. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.055>.
24. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Pullara A, Adler Y, Barosiet A, et al. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:1016-1023. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.11026>.
25. Meurin P, Lelay-Kubas S, Pierre B, Pereira H, Pavy B, Iliou MC, et al. Colchicine for postoperative pericardial effusion: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Heart* 2015;101:1711-6. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307827>.
26. Akodad M, Lattuca B, Nagot N, Georgescu V, Buisson M, Cristol JP, et al. COLIN trial: Value of colchicine in the treatment of patients with acute myocardial infarction and inflammatory response. *Arch Cardiovasc Dis* 2017;110:395-402. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2016.10.004>.
27. Libby P, Hansson GK. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circ Res* 2015;116:307-11. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.301313>.
28. Próchnicki T, Mangan MS, Latz E. Recent insights into the molecular mechanisms of the NLRP3 inflammasome activation. *F1000Res*. 2016 Jun 22;5:F1000 Faculty Rev-1469. <https://doi.org/10.12688/f1000research.8614.1>.
29. Wang L, Hauenstein AV. The NLRP3 inflammasome: Mechanism of action, role in disease and therapies. *Mol Aspects Med* 2020; 26:100889. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100889>.
30. Martínez GJ, Celermajor DS, Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis* 2018;269:262-71. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.027>.
31. Opstal TSJ, Hoogeveen RM, Fiolet ATL, Silvis MJM, The SHK, Bax WA, et al. Colchicine Attenuates Inflammation Beyond the Inflammasome in Chronic Coronary Artery Disease: A LoDoCo2 Proteomic Substudy. *Circulation* 2020;142:1996-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050560>.
32. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>.
33. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med* 2019;380:752-62. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809798>.
34. Lennerz C, Barman M, Tantawy M, Sopher M, Whittaker P. Colchicine for primary prevention of atrial fibrillation after open-heart surgery: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;249:127-37. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.039>.
35. Bouabdallaoui N, Tardif J, Waters D, Pinto F, Maggioni AP, Rafael D, et al. Time to treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J* 2020;41:4092-9 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa659>.