



CONGRESO EUROPEO DE CARDIOLOGÍA

ESTUDIO ACT-COVID-19, inpatient

Debido al incremento de complicaciones cardiovasculares en pacientes con COVID-19, en especial en los cuadros más graves (1), se ha propuesto utilizar fármacos antiinflamatorios y antitrombóticos con evidencia de brindar beneficios al paciente.

El trastorno de hipercoagulabilidad y la inflamación son pilares en la fisiopatología del COVID-19 reportándose alta tasa de tromboembolismo venoso y otros eventos trombóticos. Por lo tanto, uno de los objetivos propuestos para el tratamiento es la terapia antitrombótica. Se han realizado varios análisis de terapias antitrombóticas y antiinflamatorias para el tratamiento de las complicaciones cardiovasculares: Con respecto a la colchicina, los estudios COLCORONA (*Colchicine Coronarivurs SARS COV2*)(2) que evaluó el uso de colchicina en pacientes ambulatorios, y el COLCOVID en pacientes internados (3), presentaron resultados prometedores, pero no concluyentes, mientras que el RECOVERY, un ensayo mayor con 11.340 pacientes no demostró beneficios en pacientes internados(4).

El ACT trial (*Anti-Coronavirus Therapies*)(5,6) fue un estudio diseñado con el fin de determinar si diversas terapias pueden reducir los puntajes de progresión clínica del COVID 19, utilizando una combinación de fármacos versus terapia usual en pacientes sintomáticos tratados de forma ambulatoria e internados. El reclutamiento inició en el año 2020 y finalizó en el año 2022 por las variaciones de la epidemiología.

En este congreso ESC 2022 se presentaron los resultados: El ACT comprende dos ensayos clínicos paralelos, abiertos, aleatorizados, multicéntricos, realizados en 15 países. Se dividió al grupo de pacientes ambulatorios e internados (ACT outpatients y ACT inpatients respectivamente) con cuadros de COVID 19 sintomáticos con síntomas leves a graves. Se evaluó el uso de colchicina (como antiinflamatorio) y

como antitrombótico la combinación de ácido acetilsalicílico (AAS) + rivaroxabán. Fueron reclutados 2500 pacientes internados aleatorizados en 4 grupos: colchicina + AAS + rivaroxabán, colchicina vs control, AAS + rivaroxabán vs control y control vs control (gráfico 1). Con dicha estrategia, 75% de los sujetos recibirían alguna de las estrategias terapéuticas propuestas como potencialmente beneficiosas en esta entidad.

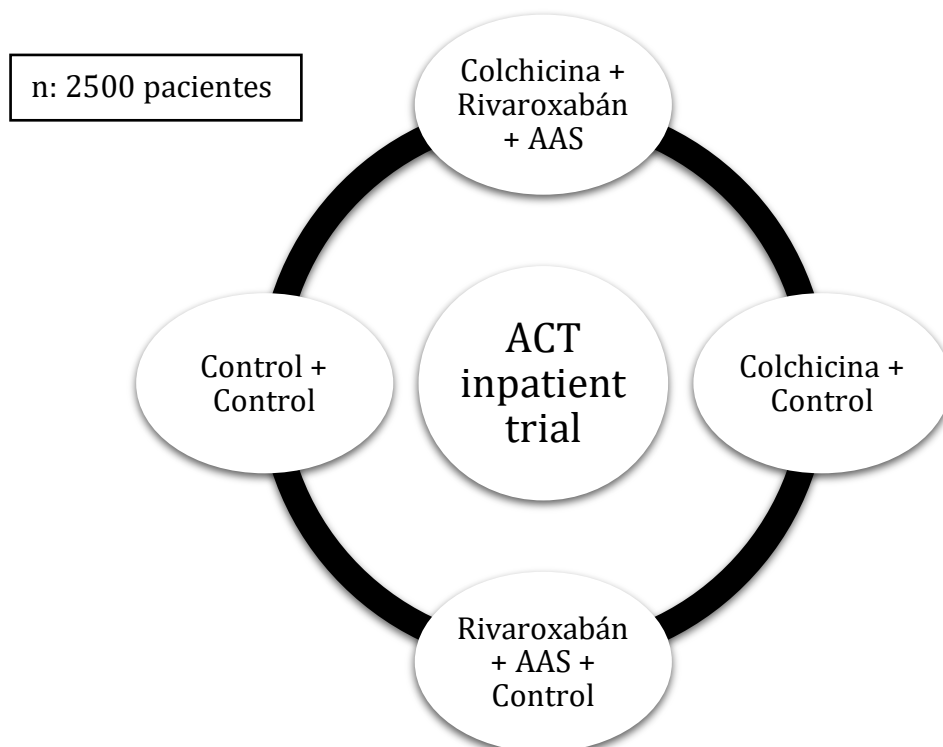


Gráfico 1. Distribución de pacientes según grupos de intervención

Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico laboratorial de COVID 19 sintomáticos, edad ≥ 18 años, menos de 72 horas de ingreso hospitalario o del empeoramiento clínico. Se excluyeron a los pacientes con enfermedad renal y/o hepática avanzada, embarazadas o lactantes, pacientes con ventilación mecánica ya conectada desde hace más de 72 horas y alergia o contraindicación a los fármacos a ser evaluados.

El criterio de valoración principal para la rama de colchicina fue el requerimiento de oxígeno de alto flujo, de ventilación mecánica y muerte a los 45 días. Por otro lado, el criterio de valoración principal para la estrategia antitrombótica (AAS + rivaroxabán) fue el combinado de eventos tromboticos mayores (infarto de miocardio, ACV, tromboembolismo pulmonar), requerimiento de oxígeno de alto flujo, ventilación mecánica y muerte a los 45 días (5,7).

La dosis de intervención de los fármacos fue la siguiente: colchicina, dosis de carga (dosis mayor a otros estudios previos) de 1,2 mg, luego de 2 horas 0,6 mg luego 0,6 mg cada 12 horas por 28 días. Rivaroxabán: 2,5 mg cada 12 horas por 28 días (Dosis utilizada en el estudio COMPASS) (8). AAS: 125 mg cada 24 horas por 28 días.

Con respecto a la distribución de los pacientes, se observó características similares en cada grupo. En el grupo de la colchicina (n: 2611) la media de edad fue de 56,1 años, el 58,4% hombres, el 22,1% diabéticos, 37% hipertensos, mientras que en el grupo de AAS + rivaroxabán (n: 2119) el promedio de edad fue de 55,0 años, 61,1% hombres, 22,9% diabéticos, 35,1% con hipertensión arterial (Tabla 1).

Características de los pacientes	Colchicina (n: 2611)	AAS + rivaroxabán (n:2119)
<i>Edad (promedio en años)</i>	56,1	55,0
<i>Masculino</i>	58,4%	61,1%
<i>Diabetes Mellitus</i>	22,1%	22,9%
<i>Hipertensión Arterial</i>	37%	35,1%
<i>Esquema de vacunación completa</i>	11,5%	12,0%

Tabla 1. Características de los pacientes. ACT Inpatient trial.

Un dato no menor es el bajo porcentaje de esquema de vacunación completa de los pacientes, sólo el 11,5% del grupo colchicina y el 12% del grupo AAS + rivaroxabán. Esto se debe a que el reclutamiento inició en el 2020, tiempo en el que las vacunas se encontraban en desarrollo y aún no eran accesibles para toda la población.

Con respecto a la evolución clínica de los pacientes, comparando cada grupo de intervención con su respectivo control, no se encontraron diferencias significativas, con características similares entre grupos de intervención (Tabla 2).

Evolución de la enfermedad COVID 19	Colchicina (n: 2611)	AAS + rivaroxabán (n:2119)
<i>Fiebre</i>	59,9%	52,7%
<i>Disnea</i>	85,4%	80,6%
<i>Ingreso a UCI</i>	12,6%	12,0%
<i>Oxigenoterapia al inicio</i>	80,4%	77%
<i>Ventilación mecánica</i>	2,7%	1,9%

Tabla 2. Evolución de la enfermedad COVID 19 en pacientes del ACT Inpatient trial.

La adherencia al tratamiento y el seguimiento de los pacientes en ambos grupos fue buena.

Los resultados del estudio muestran, con respecto a la colchicina: no se han cumplido los objetivos principales del estudio, de forma combinada ni de forma individual. No se hallaron diferencias significativas con el grupo control para el requerimiento de oxígeno de alto flujo, ventilación mecánica y mortalidad global o de causa respiratoria (Tabla 3).

Objetivo primario	Colchicina (n: 1304)	Control (n: 1307)	Hazard Ratio (IC 95%)	Valor de la p
Oxigenoterapia alto flujo, Ventilación mecánica o mortalidad	28,2%	27,2%	1,05 (0,9-1,21)	0,58
Oxígeno a alto flujo o ventilación mecánica	18,9%	19,3%	0,98 (0,82-1,17)	0,84
Mortalidad	20,2%	19,1%	1,08 (0,91-1,29)	0,38
Muerte de causa respiratoria	15,6%	13,8%	1,14 (0,93-1,40)	0,19

Tabla 3. Objetivos primarios del grupo Colchicina en COVID 19 en pacientes del ACT Inpatient trial.

Con respecto a la terapia antitrombótica (AAS + rivaroxabán) tampoco se han logrado los objetivos primarios combinados ni de forma individual. Tampoco se hallaron diferencias significativas con el grupo control para los eventos tromboticos mayores, oxigenoterapia alto flujo o ventilación mecánica ni mortalidad (Tabla 4).

Objetivo primario	AAS + rivaroxabán (n: 1063)	Control (n: 1056)	Hazard Ratio (IC 95%)	Valor de la p
Evento trombotico mayor, Oxigenoterapia alto flujo, Ventilación mecánica o mortalidad	26,4%	28,4%	0,92 (0,78-1,09)	0,32
Cualquier evento trombotico	1,6%	1,9%	0,85 (0,45-1,63)	0,63
Oxigenoterapia alto flujo o ventilación mecánica	18,0%	19,9%	0,89 (0,73-1,09)	0,27
Mortalidad	18,2%	17,6%	1,05 (0,86-1,28)	0,66
Muerte de causa respiratoria	13,6%	13,1%	1,06 (0,84-1,34)	0,61

Tabla 4. Objetivos primarios del grupo AAS + rivaroxabán en COVID 19 en pacientes del ACT Inpatient trial.

La combinación antitrombótica sí se ha asociado de forma significativa a más eventos hemorrágicos menores versus control (1,6% más que el control, $p=0,042$) pero muy baja frecuencia de hemorragias graves en ambos grupos, sin diferencias.

Las fortalezas del estudio son el gran número de pacientes, la alta mortalidad (20%) y los importantes desenlaces evaluados. Una de las limitaciones es el tiempo prolongado de reclutamiento (durante casi 2 años) que conlleva al desarrollo de múltiples variantes del COVID, lo que podría haber tenido impacto en los resultados finales (por ejemplo, variantes menos agresivas con futilidad de los fármacos a medida que se realizó el estudio).

En conclusión, el ACT inpatients trial ha demostrado que, tanto la colchicina como la terapia antitrombótica combinada de AAS + rivaroxabán, no reducen de forma significativa la mortalidad global ni respiratoria, el requerimiento de oxígeno a alto flujo o ventilación mecánica ni los eventos tromboticos mayores. Este estudio representa el fin de la historia de la colchicina en el COVID 19, ya sea en pacientes internados o ambulatorios.

Para el tratamiento de COVID 19 no se ha demostrado beneficio con la intervención de estos fármacos, por lo que se recomienda continuar con las terapias antivirales y anti inflamatorias que sí han demostrado beneficios de forma significativa.

Autor:



Dr. Roberto Álvarez Ovelar

Médico residente de Cardiología en el Instituto Nacional De Cardiología en Asunción, Paraguay.
Especialista en Medicina Interna y Didáctica universitaria. Máster en ciencias de la educación.
Programa de Líderes Emergentes SIAC

REFERENCIAS

1. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. New England Journal of Medicine [Internet]. 2020 dic 17 [citado 2022 ago 28];383(25):2451-60. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp2009575>
2. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase

3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med*. 2021 ago 1;9(8):924-32.

3. Diaz R, Orlandini A, Castellana N, Caccavo A, Corral P, Corral G, et al. Effect of Colchicine vs Usual Care Alone on Intubation and 28-Day Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021 dic 1 [citado 2022 ago 28];4(12):e2141328-e2141328. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2787585>
4. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Respir Med*. 2021 dic 1;9(12):1419-26.
5. Eikelboom J, Rangarajan S, Jolly SS, Belley-Cote EP, Whitlock R, Beresh H, et al. The Anti-Coronavirus Therapies (ACT) Trials: Design, Baseline Characteristics, and Challenges. *CJC Open*. 2022 jun 1;4(6):568-76.
6. Anti-Coronavirus Therapies to Prevent Progression of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Trial - Clinical Trials Registry - ICH GCP [Internet]. 2022 [citado 2022 ago 28]. Available from: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT04324463>
7. ACT - Research Studies - PHRI - Population Health Research Institute of Canada [Internet]. [citado 2022 ago 28]. Available from: <https://www.phri.ca/research/act-covid-19/>
8. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017 oct 5 [citado 2022 sep 4];377(14):1319-30. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1709118>