

Aspirina en pacientes ingresados en el hospital con COVID-19 (RECOVERY): ensayo de plataforma abierta, controlado, aleatorio.

Título corriente: Aspirina para COVID-19

Grupo colaborativo RECOVERY *

medRxiv, doi.org/10.1101/2021.06.08.21258132, 8 de junio, 2021

RESUMEN

Antecedentes. La aspirina se ha propuesto como tratamiento para el COVID-19 sobre la base de sus propiedades antitrombóticas.

Métodos. En este ensayo de plataforma abierto, controlado y aleatorizado, se compararon varios posibles tratamientos con la atención habitual en pacientes hospitalizados con COVID-19. Los adultos que fueron elegibles y que consintieron, fueron asignados al azar en una proporción de 1: 1, a cualquiera de los tratamientos, cuidado estándar más 150 mg de aspirina una vez al día hasta el alta o, el cuidado estándar solo, mediante asignación al azar simple (no estratificada) basada en la web, con ocultación de la asignación. El resultado primario fue la mortalidad a los 28 días. El ensayo está registrado con ISRCTN (50189673) y Clinicaltrials.gov (NCT04381936).

Hallazgos. Entre el 1 de noviembre del 2020 y el 21 de marzo del 2021, 7.351 pacientes fueron asignados al azar para recibir aspirina y 7541 pacientes para recibir solo la atención habitual.

En general, 1222 (17%) pacientes asignados a aspirina y 1299 (17%) pacientes asignados a cuidados habituales fallecieron en 28 días (razón de tasas 0·96; intervalo de confianza [IC] 95% 0·89-1·04; 42 p = 0·35). Se observaron resultados consistentes en todos los subgrupos de pacientes preespecificados.

Los pacientes asignados a la aspirina tuvieron una duración de la hospitalización ligeramente más corta (mediana 8 versus 9 días), y una mayor proporción fueron dados de alta del hospital con vida dentro de los 28 días (75% vs 74%; razón de tasas 1·06; 95% CI 1·02-1·10; p = 0·0062). Entre los que no estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva al inicio del estudio, no hubo diferencias significativas en la proporción que cumple el criterio de valoración combinado de ventilación mecánica invasiva o muerte (21% vs 22%; razón de riesgo 0·96; IC 95% 0·90-1·03; p = 0·23).

El uso de aspirina estuvo asociado con una reducción absoluta de los eventos tromboticos del 0,6% (EE, 0,4%) y con un aumento absoluto de los episodios hemorrágicos mayores del 0,6% (EE 0,2%).

Interpretación. En pacientes hospitalizados con COVID-19, la aspirina no se asoció con reducciones en la mortalidad a 28 días o en el riesgo de progresar a ventilación mecánica invasiva o muerte, pero se asoció con un pequeño aumento en la tasa dados de alta vivos en 28 días.

Financiamiento. Investigación e Innovación del Reino Unido (Consejo de Investigación Médica), Instituto Nacional de Investigación en Salud (Grant ref: MC_PC_19056), y Wellcome Trust (Grant Ref: 222406 / Z / 20 / Z) a través del COVID-19 Acelerador Terapéutico.

Palabras clave. COVID-19, aspirina, ensayo clínico.

INTRODUCCIÓN

La trombosis es una característica clave del COVID-19 grave, con un 5-30% de los pacientes hospitalizados (dependiendo de la gravedad de la enfermedad) que experimentan un evento tromboembólico venoso importante (principalmente embolia pulmonar) y hasta un 3% un evento tromboembólico arterial, particularmente infarto de miocardio e ictus isquémico. El riesgo de complicaciones tromboembólicas es más alto en el COVID-19 que en otras enfermedades médicas agudas y enfermedades infecciosas respiratorias virales, y se asocia con peor pronóstico.^{3,4}

La terapia antiplaquetaria puede tener efectos beneficiosos en el COVID-19 grave a través de varios mecanismos, que incluyen la inhibición de la agregación plaquetaria, la reducción de la inflamación por derivados de plaquetas y el bloqueo de las trombogénicas trampas extracelulares de neutrófilos y de la coagulación intravascular diseminada.⁵

La aspirina es un producto asequible y disponible en todo el mundo, que en dosis bajas inhibe irreversiblemente la enzima COX-1 responsable de la producción de tromboxano A₂ y de prostaglandinas proinflamatorias. La aspirina reduce tanto los eventos trombóticos arteriales como los venosos, y se ha demostrado "in vitro" que elimina la hiperactividad en plaquetas de pacientes infectados con SARS-CoV-2.^{6,7} Existen pruebas aleatorias han demostrado que 75-150 mg de aspirina al día es tan eficaz como una dosis mayor en la prevención de eventos los cardiovasculares.⁶

Se han registrado 7 ensayos clínicos de aspirina en el COVID-19, pero ninguno ha informado sobre el efecto de la terapia con aspirina en el COVID-19. Aquí informamos los resultados de un gran ensayo controlado, aleatorio, de aspirina en pacientes hospitalizados con COVID-19.

MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes

El ensayo de evaluación aleatoria de la terapia COVID-19 (RECOVERY) es un ensayo de plataforma abierto, controlado, aleatorizado individualmente, iniciado por un investigador, para evaluar los efectos de tratamientos potenciales en pacientes hospitalizados con COVID-19. Los detalles del diseño del ensayo y los resultados de otros tratamientos evaluados (lopinavir-ritonavir, hidroxiclороquina, dexametasona, azitromicina, tocilizumab, plasma convaleciente y colchicina) se han publicado previamente. En ensayo se lleva a cabo en 177 hospitales del Reino Unido, 2 hospitales en Indonesia y 2 hospitales en Nepal (apéndice págs. 5-25), apoyados en el Reino Unido por la Red de Investigación Clínica de Investigación del Instituto Nacional de Salud. El ensayo está coordinado por el Departamento de Salud de la Población de Nuffield, Universidad de Oxford (Oxford, Reino Unido), patrocinador del ensayo.

El ensayo se lleva a cabo de acuerdo con los principios de las directrices de la Conferencia Internacional sobre Armonización - Buenas Prácticas Clínicas y está aprobado por la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) del Reino Unido y por el Comité de Ética de Investigación de Cambridge East (referencia: 20 / EE. / 0101). El protocolo, el plan de análisis estadístico e información adicional están disponibles en el sitio web del estudio www.recoverytrial.net.

Los pacientes ingresados en el hospital eran elegibles para el ensayo si tenían sospecha clínica de infección por SARS-CoV-2, o confirmación por laboratorio, y si no tenían antecedentes médicos que pudieran, en opinión del médico tratante, poner al paciente en riesgo significativo si participara en el ensayo. Los niños menores de 18 años no fueron elegibles para la asignación al azar a aspirina. Los pacientes con hipersensibilidad conocida a la aspirina, antecedentes recientes de hemorragia mayor o que actualmente reciben aspirina u otro tratamiento antiplaquetario fueron excluidos. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes, o de un representante legal si no se encontraban bien o no podían dar su consentimiento.

Aleatorización y enmascaramiento

Los datos de referencia se recopilaron mediante un formulario de informe de casos basado en la web que incluía los datos demográficos, nivel de asistencia respiratoria, comorbilidades importantes, idoneidad del tratamiento del estudio para un paciente en particular y disponibilidad del tratamiento en el sitio del estudio (apéndice p33-34).

Los pacientes adultos elegibles y que dieron su consentimiento se asignaron en una proporción de 1: 1 al estándar de atención habitual sólo, o al estándar de atención habitual más aspirina, mediante la asignación al azar simple (no estratificada) basada en la web con asignación oculta, hasta después de la asignación al azar (apéndice p30). Para algunos pacientes, la aspirina no estaba disponible en el hospital en el momento de la inscripción, o el médico responsable la consideró definitivamente indicada o contraindicada. Estos pacientes fueron excluidos de la comparación aleatoria entre la atención habitual más aspirina y la atención habitual sola.

Los pacientes asignados a la aspirina debían recibir 150 mg por vía oral (o sonda nasogástrica) o por recto al día, hasta el alta.

Como ensayo de plataforma, y con un diseño factorial, los pacientes podrían ser aleatorios simultáneamente a otros grupos de tratamiento: i) azitromicina o colchicina o dimetil-fumarato, versus atención habitual, ii) plasma convaleciente o anticuerpo monoclonal (REGN-CoV2) versus habitual atención y iii) baricitinib versus atención habitual (apéndice pág. 30).

Hasta el 24 de enero de 2021, el ensayo también permitió una aleatorización posterior para los pacientes con COVID-19 progresivo (evidencia de hipoxia y un estado hiperinflamatorio) a tocilizumab versus la atención habitual. Los participantes y el personal del estudio local no estaban cegados al tratamiento asignado. El comité directivo del ensayo, los investigadores y todas las demás las personas involucradas en el ensayo fueron enmascaradas a los datos de los resultados agregados durante el ensayo.

Procedimientos

Se completó un único formulario de seguimiento en línea cuando los participantes fueron dados de alta, habían fallecido o cuando completaban los 28 días después de la asignación al

azar, lo que ocurriera primero (apéndice p. 35-41). Se registró la información sobre la adherencia al tratamiento asignado del estudio, la recepción de otros tratamientos de COVID-19, la duración de la internación, la recepción de asistencia respiratoria o renal, y el estado vital (incluida la causa de la muerte). Además, en el Reino Unido, se obtuvieron datos de la atención médica de rutina, incluida la información sobre el estado vital (con fecha y causa de muerte), el alta hospitalaria, la recepción de asistencia respiratoria o de terapia de reemplazo renal.

Resultados

Los resultados se evaluaron a los 28 días después de la asignación al azar, con análisis adicionales especificados a los 6 meses.

El resultado primario fue la mortalidad por todas las causas.

Los resultados secundarios fueron el tiempo hasta el alta hospitalaria y, entre los pacientes que no estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva en el momento de la asignación al azar, la progresión a ventilación mecánica invasiva (incluida la oxigenación por membrana extracorpórea) o la muerte.

Los resultados clínicos subsidiarios preespecificados fueron el uso de soporte respiratorio no invasivo, el tiempo hasta el cese exitoso de la ventilación mecánica invasiva (definido como el cese de la ventilación mecánica invasiva dentro de los 28 días y la supervivencia hasta los 28 días), el uso de diálisis renal o hemofiltración, la mortalidad por causas específicas, los episodios hemorrágicos graves (definidos como hemorragias intracraneales o hemorragias que requieran transfusión, endoscopia, cirugía o fármacos vasoactivos), episodios trombóticos (definidos como embolia pulmonar aguda, trombosis venosa profunda, ictus isquémico, infarto de miocardio o embolismo arterial sistémico) y arritmias mayores. La información sobre sospechas de reacciones adversas graves se recopiló de manera acelerada para cumplir con los requisitos reglamentarios.

Análisis estadístico

Se realizó una comparación por intención de tratar, entre los pacientes asignados al azar a aspirina y los pacientes asignados al azar a la atención habitual, pero para quienes la aspirina estaba disponible y era adecuada como tratamiento. Para el resultado primario de mortalidad a 28 días, el rango logarítmico observado menos el estadístico esperado y su varianza, se utilizaron para probar la hipótesis nula de curvas de supervivencia iguales (es decir, la prueba del rango logarítmico) y para calcular la estimación de un paso de la tasa de mortalidad promedio.

Construimos curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para mostrar la mortalidad acumulada durante el período de 28 días. Usamos el mismo método para analizar el tiempo hasta el alta hospitalaria y el cese exitoso de la ventilación mecánica invasiva, con los pacientes que murieron en el hospital con censura a la derecha el día 29. La mediana del tiempo hasta el alta se derivó de estimaciones de Kaplan-Meier.

Para el resultado secundario compuesto preespecificado, de progresión a ventilación mecánica invasiva, o muerte dentro de los 28 días (entre los que no estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva en el momento de la asignación al azar), y los resultados clínicos subsidiarios de recibir ventilación, uso de hemodiálisis o hemofiltración, las fechas precisas no estaban disponibles, por lo que se estimó la razón de riesgo.

Se realizaron análisis de subgrupos preespecificados (definidos por las características en la asignación al azar: edad, sexo, origen étnico, nivel de asistencia respiratoria, días desde el inicio de los síntomas y uso de corticosteroides) para el resultado primario mediante la prueba estadística de interacción (prueba de heterogeneidad o tendencia), de acuerdo con el plan de análisis preespecificado (anexo p. 113).

Se realizó un análisis de sensibilidad que restringe el análisis del resultado primario a los pacientes con una prueba de PCR positiva para SARS-CoV-2. Además, se realizaron análisis exploratorios post-hoc de los resultados primarios y secundarios mediante el tratamiento con tromboprolifaxis venosa, en el momento de la asignación al azar. Los efectos observados dentro de las categorías de los subgrupos se compararon mediante una prueba de chi-cuadrado para la heterogeneidad o tendencia, de acuerdo con el plan de análisis preespecificado.

Las estimaciones de las tasas y razones de riesgo se muestran con intervalos de confianza del 95%. Todos los valores p son de a 2 lados y se muestran sin ajuste para las pruebas múltiples. La base de datos completa está en manos del equipo de estudio que recopiló los datos de los sitios de estudio y se realizó los análisis en el Departamento de Salud de la Población de Nuffield, Universidad de Oxford (Oxford, Reino Unido).

Como se indica en el protocolo, no se pudieron estimar los tamaños de muestra apropiados cuando se planificó el ensayo al comienzo de la pandemia del COVID-19 (apéndice p 53). A medida que avanzaba el ensayo, el comité directivo del ensayo, cuyos miembros desconocían los resultados de las comparaciones del ensayo, determinó que debían inscribirse pacientes suficientes para proporcionar al menos el 90% de potencia, a un nivel de significación bilateral del 1%, para detectar una reducción proporcional clínicamente relevante de en la mortalidad a 28 días del 12,5% entre los 2 grupos. En consecuencia, el 21 de marzo del 2021, el comité directivo, enmascarado a los resultados, cerró el reclutamiento para la comparación de aspirina ya que se habían reclutado pacientes suficientes.

Los análisis se realizaron utilizando SAS versión 9.4 y R versión 4.0.3. El ensayo está registrado con ISRCTN (50189673) y Clinicaltrials.gov (NCT04381936).

Papel de la fuente de financiación

El financiador del estudio no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis de datos, la interpretación de los datos o la redacción del informe. Los autores correspondientes tuvieron acceso completo a los datos del estudio y tuvieron la responsabilidad final de la decisión de enviar las publicaciones.

RESULTADOS

Entre el 1 de noviembre del 2020 y el 21 de marzo del 2021, 14.892 (66%) de 22.560 pacientes inscritos en el ensayo RECOVERY fueron elegibles para ser asignados al azar a la aspirina (es decir, la aspirina estaba disponibles en el hospital en ese momento, y el médico tratante era de la opinión de que el paciente no tenía ninguna contraindicación conocida para la aspirina, **figura 1**).

7351 pacientes fueron asignados al azar a la atención habitual más aspirina, y 7541 fueron asignados al azar a la atención habitual sola. La edad media de los participantes del estudio en

esta comparación de fue de 59,2 años (DE 14,2) y la mediana de tiempo desde la aparición de los síntomas fue de 9 días (IQR 6 a 12 días) (**tabla web 1**).

En la aleatorización, 5035 pacientes (34%) estaban recibiendo tromboprofilaxis con dosis más altas de heparina de bajo peso molecular (HBPM), 8878 (60%) con dosis estándar de HBPM y 979 (7%) no estaban recibiendo tromboprofilaxis.

El formulario de seguimiento se completó para 7290 (99%) participantes en el grupo de aspirina y 7457 (99%) participantes en el grupo de atención habitual. Entre los participantes con un formulario de seguimiento completo, 6587 (90%) asignados a aspirina recibieron al menos una dosis y 210 (3%) asignados a la atención habitual recibieron al menos una dosis de aspirina (**figura 1; tabla web 2**).

De los 6587 participantes asignados a la aspirina que recibieron al menos una dosis de aspirina, 5040 (77%) recibieron aspirina la mayoría de los días después de la asignación al azar ($\geq 90\%$ de los días desde la asignación al azar hasta el momento del alta, o 28 días después de la asignación al azar, lo que haya ocurrido antes).

El uso de otros tratamientos para COVID-19 fue similar entre los participantes asignados a aspirina y entre los asignados a la atención habitual, con casi el 90% que recibieron un corticosteroide, aproximadamente una cuarta parte recibieron remdesivir y un octavo que recibieron tocilizumab (**tabla web 2**).

Se conocen los datos de los resultados primarios y secundarios para el 99% de los pacientes asignados al azar. No observamos diferencias significativas en la proporción de pacientes que cumplieron el resultado primario de mortalidad a 28 días entre los dos grupos aleatorizados (1222 [17%] pacientes en el grupo de aspirina frente a 1299 (17%) pacientes en la atención habitual grupo; razón de tasas 0,96; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,89 a 1,04; $p = 0,35$; **figura 2, tabla 2**). La razón de tasas fue similar en todos los subgrupos preespecificados (**figura 3**). En un análisis exploratorio restringido a 14.467 (97%) pacientes con un resultado positivo de la prueba SARS-CoV-2, el resultado fue virtualmente idéntico (razón de tasas 0,96, IC del 95% 0,89 a 1,404; $p = 0,31$).

La asignación a la aspirina se asoció con una reducción de 1 día en la mediana del tiempo hasta el alta vivo del hospital, en comparación con la atención habitual (mediana de 8 días frente a 9 días [IQR por cada 5 a > 28 días]) y una mayor tasa de alta vivo dentro de los 28 días (75% versus 74%, razón de tasas 1,06, 95% CI 1,02 a 1,10, $p = 0,0062$) (**tabla 2**).

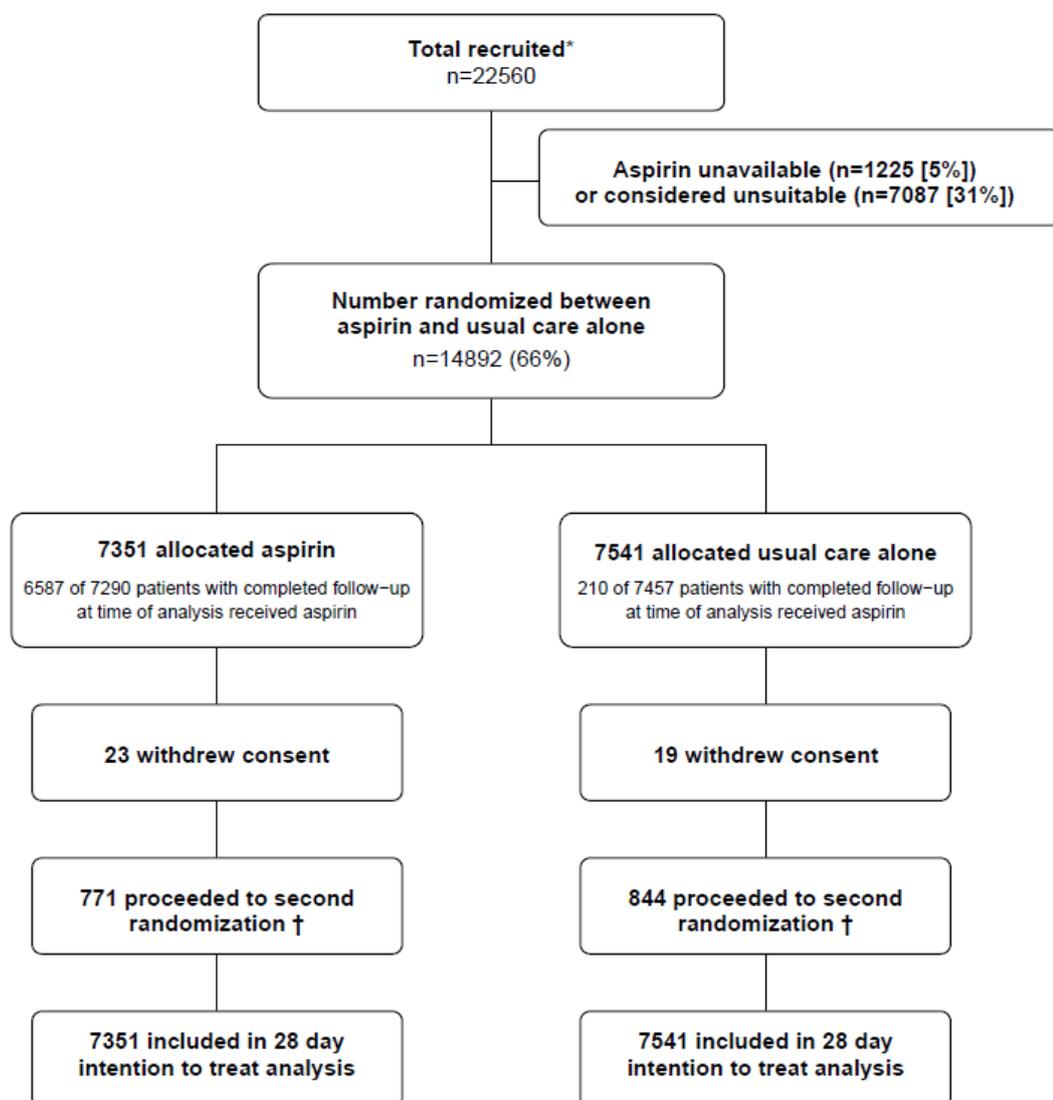
Entre los que no estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva al inicio del estudio, el número de pacientes que progresó a el resultado secundario compuesto preespecificado de ventilación mecánica invasiva o muerte entre los asignados a aspirina fue similar al de los asignados a los cuidados habituales (21% versus 22%, razón de riesgo 0,96, 95% CI 0,90 a 1,03, $p = 0,23$). No hubo pruebas de que el efecto de la asignación a la aspirina frente a la atención habitual, en el tiempo hasta el alta con vida del hospital, o la ventilación mecánica invasiva o la muerte, difiriera entre los subgrupos de pacientes preespecificados (**figura web 1, figura web 2**).

En un análisis exploratorio post- hoc, no hubo pruebas de que el efecto de la asignación a la aspirina frente a la atención habitual, sobre los resultados primarios y secundarios difiriera según el uso del uso de HBPM en la asignación al azar **figura web 3**).

No encontramos diferencias significativas en los resultados clínicos subsidiarios preespecificados de mortalidad por causas específicas (**tabla 3**), uso de ventilación, cese exitoso de la ventilación mecánica invasiva o recepción de diálisis renal o hemofiltración (**tabla 2**). Como se esperaba con el uso de aspirina, la incidencia de episodios trombóticos fue menor (4,6% frente a 5,3%; diferencia absoluta 0,6%, SE, standard error, 0,4%) y la incidencia de episodios hemorrágicos mayores fue mayor (1,6% frente a 1,0 %; diferencia absoluta 0,6%, SE 0,2%) en el grupo de aspirina (**tabla web 4**).

La incidencia de nuevas arritmias cardíacas fue similar en los dos grupos (**tabla web 5**). Hubo 18 informes de eventos adversos graves que se creían relacionados con la aspirina, todos los cuales se debieron a eventos hemorrágicos (**tabla web 6**).

Figure 1: Trial profile



ITT=intention to treat. *Number recruited overall during period that adult participants could be recruited into aspirin comparison.

† Includes 379/7351 (5.2%) patients in the aspirin arm and 407/7541 (5.4%) patients in the usual care arm allocated to tocilizumab.

Table 1: Baseline characteristics

	Treatment allocation	
	Aspirin (n=7351)	Usual care (n=7541)
Age, years	59.2 (14.1)	59.3 (14.3)
<70	5658 (77%)	5786 (77%)
≥70 to <80	1163 (16%)	1165 (15%)
≥80	530 (7%)	590 (8%)
Sex		
Male	4570 (62%)	4631 (61%)
Female*	2781 (38%)	2910 (39%)
Ethnicity		
White	5474 (74%)	5655 (75%)
Black, Asian, and minority ethnic	1176 (16%)	1202 (16%)
Unknown	701 (10%)	684 (9%)
Number of days since symptom onset	9 (7-12)	9 (6-12)
Number of days since hospitalisation	1 (1-3)	2 (1-3)
Respiratory support received		
None/simple oxygen	4936 (67%)	5036 (67%)
Non invasive ventilation	2057 (28%)	2133 (28%)
Invasive mechanical ventilation	358 (5%)	372 (5%)
Biochemistry		
C-reactive protein, mg/L	88 (47-146)	91 (47-150)
Creatinine, umol/L	76 (63-93)	76 (62-92)
D-dimer, ng/mL	475 (205-1088)	489 (210-1083)
Previous diseases		
Diabetes	1588 (22%)	1659 (22%)
Heart disease	776 (11%)	788 (10%)
Chronic lung disease	1425 (19%)	1411 (19%)
Tuberculosis	20 (<0.5%)	21 (<0.5%)
HIV	25 (<0.5%)	21 (<0.5%)
Severe liver disease†	67 (1%)	53 (1%)
Severe kidney impairment‡	214 (3%)	251 (3%)
Any of the above	3154 (43%)	3247 (43%)
Use of corticosteroids		
Yes	6906 (94%)	7109 (94%)
No	441 (6%)	425 (6%)
Missing	4 (<0.5%)	7 (<0.5%)
Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 test result		
Positive	7140 (97%)	7327 (97%)
Negative	87 (1%)	86 (1%)
Unknown	124 (2%)	128 (2%)

Results are count (%), mean ± standard deviation, or median (inter-quartile range). *Includes 58 pregnant women. †Defined as requiring ongoing specialist care. ‡Defined as estimated glomerular filtration rate <30 mL/min/1.73m²

Table 2: Effect of allocation to aspirin on key study outcomes

	Treatment allocation		RR (95% CI)	p value
	Aspirin (n=7351)	Usual care (n=7541)		
Primary outcome:				
28-day mortality	1222 (17%)	1299 (17%)	0.96 (0.89-1.04)	0.35
Secondary outcomes:				
Median time to being discharged alive, days	8 (5 to >28)	9 (5 to >28)		
Discharged from hospital within 28 days	5496 (75%)	5548 (74%)	1.06 (1.02-1.10)	0.0062
Receipt of invasive mechanical ventilation or death*				
	1473/6993 (21%)	1569/7169 (22%)	0.96 (0.90-1.03)	0.23
Invasive mechanical ventilation	772/6993 (11%)	829/7169 (12%)	0.95 (0.87-1.05)	0.32
Death	1076/6993 (15%)	1141/7169 (16%)	0.97 (0.90-1.04)	0.39
Subsidiary clinical outcomes				
Use of ventilation	1131/4936 (23%)	1198/5036 (24%)	0.96 (0.90-1.03)	0.30
Non-invasive ventilation	1101/4936 (22%)	1162/5036 (23%)	0.97 (0.90-1.04)	0.36
Invasive mechanical ventilation	296/4936 (6%)	325/5036 (6%)	0.93 (0.80-1.08)	0.35
Successful cessation of invasive mechanical ventilation	135/358 (38%)	135/372 (36%)	1.08 (0.85-1.37)	0.54
Renal replacement therapy	273/7291 (4%)	282/7480 (4%)	0.99 (0.84-1.17)	0.93

RR=Rate Ratio for the outcomes of 28-day mortality and hospital discharge, and risk ratio for the outcome of receipt of invasive mechanical ventilation or death (and its subcomponents). CI=confidence interval. *Analyses exclude those on invasive mechanical ventilation at randomization.

Figure 2: Effect of allocation to aspirin on 28-day mortality

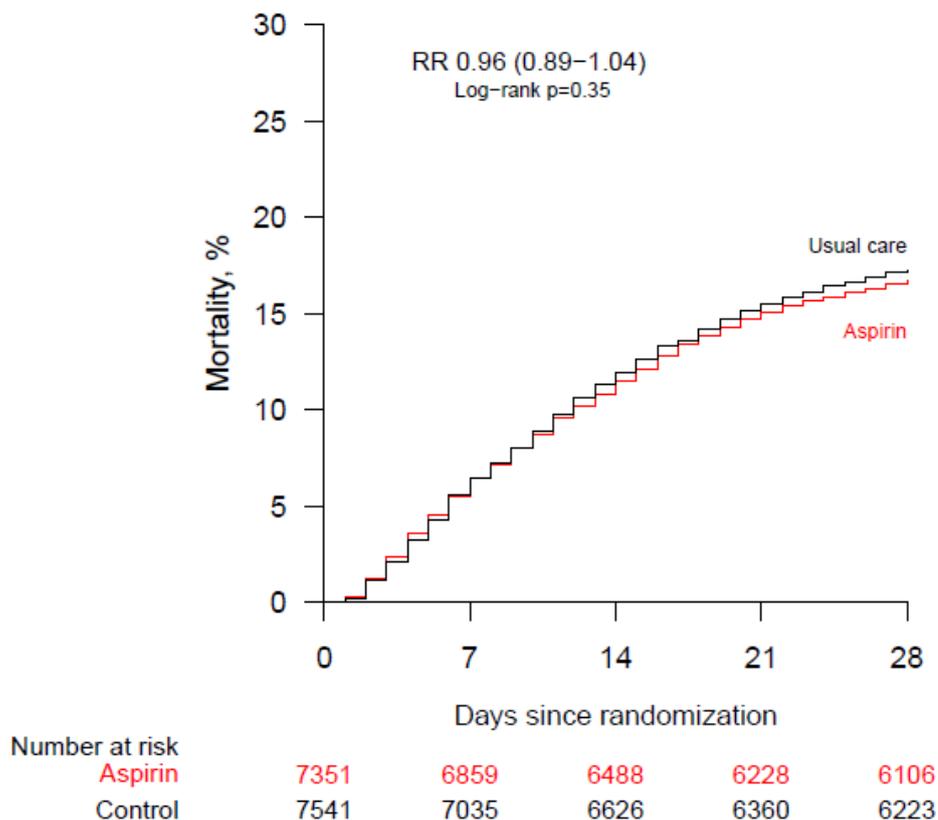
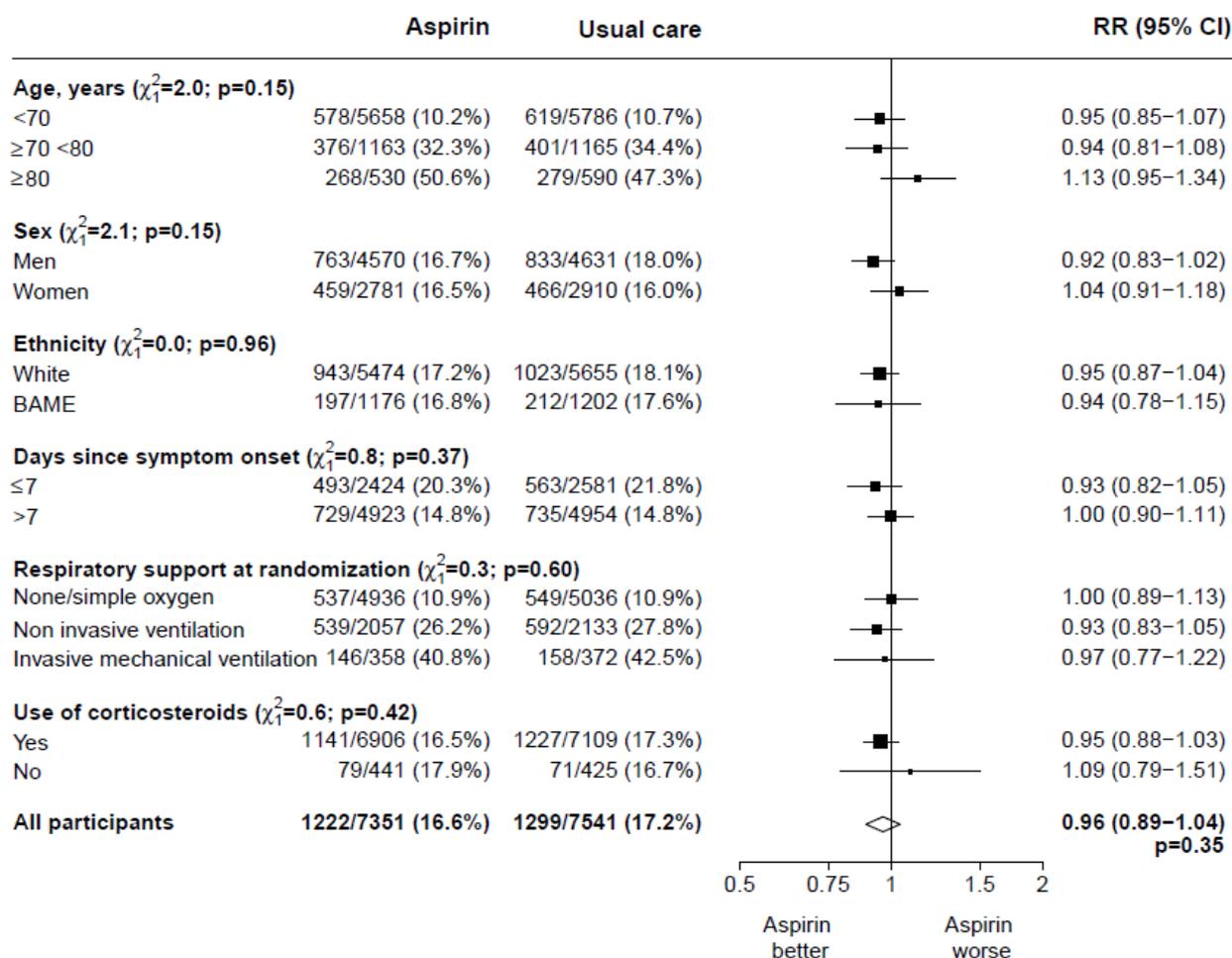


Figure 3: Effects of allocation to aspirin on 28-day mortality by baseline characteristics



DISCUSIÓN

En este gran ensayo aleatorizado que involucró a más de 14.000 pacientes y más de 2000 muertes, la asignación a aspirina no se asoció con reducciones en la mortalidad o, entre los que no estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva al inicio del estudio, del riesgo de progresar al criterio de valoración combinado de ventilación mecánica o muerte.

Sin embargo, la asignación a la aspirina se asoció con un pequeño aumento en la tasa de alta de hospital con vida dentro de los 28 días. Estos resultados fueron consistentes en los subgrupos preespecificados de edad, sexo, etnia, duración de los síntomas antes de la asignación al azar, nivel de asistencia respiratoria en la asignación al azar y uso de corticosteroides.

Como era de esperar, la asignación a aspirina se asoció con un aumento del riesgo de hemorragia grave y una disminución del riesgo de complicaciones tromboembólicas, de modo que, por cada 1000 pacientes tratados con aspirina, aproximadamente 6 más experimentarían un episodio hemorrágico mayor, y aproximadamente 6 menos experimentarían un evento tromboembólico. La tasa de eventos tromboembólicos informados en nuestra población de estudio fue baja (5,3% en el brazo de atención habitual) en comparación con informes

anteriores.^{1,2} Esto podría estar relacionado con el uso generalizado de corticosteroides en la población del ensayo, lo que resultó en una reducción estímulo trombo- inflamatorio o debido a la exclusión de pacientes que ya estaban recibiendo aspirina debido a una enfermedad cardiovascular previa.

Es posible que la aspirina tenga un beneficio más significativo en poblaciones con un riesgo trombótico más alto, aunque probablemente también habría un aumento correspondiente en el riesgo de hemorragia. Es probable que la patogenia del tromboembolismo en COVID-19 sea multifactorial. La coagulopatía es común en el COVID-19 grave y se asocia con un estado inflamatorio, las trampas extracelulares de neutrófilos y malos resultados.^{2,16-20} La activación plaquetaria aumenta como resultado de esto (y potencialmente por interacción directa con el virus), amplificando la inflamación local y desencadenando la inmutrombosis.^{21,22} Además, la infección por SARS-CoV-2 puede causar inflamación, disfunción y alteración del endotelio vascular en múltiples órganos, potencialmente a través de la entrada directa a través del receptor ACE-2.²³⁻²⁵ La lesión endotelial resultante y la exposición al factor tisular promueven la trombosis en la circulación pulmonar y otros lechos vasculares, con microangiopatía y oclusión capilar alveolar contribuyendo al daño alveolar difuso y a la hipoxemia observada en el COVID-19.^{24,26} Además, los estudios de autopsias pulmonares mostraron que los microtrombos son 9 veces más frecuentes en los pacientes con COVID-19, en comparación con pacientes con influenza.²⁴

Se han registrado un gran número de ensayos controlados aleatorios de terapias antitrombóticas en COVID-19, incluidos ensayos de dosis terapéuticas de heparina, anticoagulantes orales de acción directa, agentes antiplaquetarios, inhibidores de la serina proteasa y trombolíticos.²⁷

En pacientes críticos, los ensayos INSPIRATION, REMAP-CAP, ACTIV-4a y ATTACC no informaron un beneficio en los resultados clínicos de la anticoagulación terapéutica.^{28,29} De manera similar, los resultados preliminares del ensayo COALIZAO-ACTION no mostraron un beneficio de la terapia terapéutica. anticoagulación (ya sea heparina o rivaroxabán) en un criterio de valoración combinado de mortalidad, alta satisfactoria o necesidad de oxígeno en pacientes hospitalizados con dímeros D elevados.³⁰ Sin embargo, los investigadores de REMAP-CAP / ACTIV-4a / ATTACC han informado que en pacientes con COVID-19 no críticamente enfermos, en comparación con dosis de tromboprolifaxis, la heparina en dosis terapéuticas se asoció con un aumento absoluto del 4,6% (IC del 95% 0,7 a 8,1) en la proporción de participantes que sobrevivieron hasta el alta hospitalaria, sin recibir soporte orgánico, durante los primeros 21 días.³¹

Aunque actualmente no hay otros datos de ensayos aleatorios publicados sobre el uso de aspirina en COVID-19, el informe REMAP-CAP / ACTIV-4a / ATTACC sugieren que la terapia antitrombótica puede ser importante en algunos pacientes.³¹ El beneficio de la aspirina en nuestro ensayo podría deberse a que la terapia antiplaquetaria no confiere un beneficio adicional significativo, además de las altas tasas de terapia antitrombótica con HBPM, y al tratamiento con corticosteroides que disminuyen la estimulación trombo-inflamatoria. Alternativamente, otras vías no plaquetarias que conducen a la trombosis y al daño alveolar pueden ser determinantes más importantes de los resultados clínicos.

Cualquier beneficio potencial de las terapias antitrombóticas en pacientes con COVID-19 también puede depender del momento de inicio del tratamiento, especialmente si ya se han desarrollado trombos en el momento de la admisión hospitalaria.³² Los eventos

tromboembólicos y los microtrombos son comunes en los pacientes con COVID-19 que reciben anticoagulación profiláctica o terapéutica.³³ La aparente falta de beneficio en INSPIRATION y REMAP-CAP / ACTIV-4a / ATTACC en las cohortes de pacientes con enfermedad grave sugiere que estos pacientes podrían haber pasado el punto en el que se podría obtener algún beneficio de la anticoagulación terapéutica.^{28,29} Los ensayos de aspirina en las poblaciones ambulatorias y en aquellos que exploran una inhibición antiplaquetaria más potente y la fibrinólisis deberían proporcionar más información.

Los puntos fuertes de este ensayo incluyeron que fue aleatorio, tuvo un tamaño de muestra grande, criterios de elegibilidad amplios de y que se realizó un seguimiento del 99% de los pacientes para el resultado primario.

El ensayo también tuvo algunas limitaciones. No se recopiló información detallada sobre los resultados radiológicos o fisiológicos. Aunque este ensayo aleatorio es de etiqueta abierta (es decir, los participantes y el personal del hospital local conocen el tratamiento asignado), los resultados primarios y secundarios son inequívocos, y se determinaron sin sesgo a través de la vinculación a los registros de salud de rutina. Sin embargo, no se puede excluir que la notificación de eventos tromboembólicos y hemorrágicos pueda haber sido influenciada por el conocimiento de la asignación de los tratamientos. Sin embargo, los efectos proporcionales de la aspirina sobre estos eventos fueron muy similares a los reportados en grandes ensayos clínicos previos de aspirina en personas con enfermedad cardiovascular previa.⁶

El ensayo RECOVERY solo estudió a pacientes hospitalizados con COVID-19 y, por lo tanto, no puede proporcionar evidencia sobre la seguridad y eficacia de la aspirina utilizada en otros grupos de pacientes. Se necesitan más estudios para identificar la seguridad y la eficacia de la aspirina en pacientes no hospitalizados y se encuentran en curso.

En resumen, los resultados de este gran ensayo aleatorizado no respaldan la adición de aspirina a la trombopprofilaxis estándar o la anticoagulación terapéutica en pacientes hospitalizados con COVID-19.

REFERENCIAS

1. Jimenez D, Garcia-Sanchez A, Rali P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2021; **159**(3): 1182-96.
2. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Incidence of venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2020; **196**: 27-30.
3. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res* 2020; **191**: 148-50.
4. Smilowitz NR, Subashchandran V, Yuriditsky E, et al. Thrombosis in hospitalized patients with viral respiratory infections versus COVID-19. *Am Heart J* 2021; **231**: 93-5.
5. Carestia A, Davis RP, Grosjean H, Lau MW, Jenne CN. Acetylsalicylic acid inhibits intravascular coagulation during *Staphylococcus aureus*-induced sepsis in mice. *Blood* 2020; **135**(15): 1281-6.

6. Antithrombotic Trialists C. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; **324**(7329): 71-86.
7. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood* 2020; **136**(11): 1317-29.
8. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Mafham M, et al. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020; **396**(10259): 1345- 52.
9. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; **383**(21): 2030-40.
10. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; **384**(8): 693-704.
11. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; **397**(10274): 605-12.
12. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; **397**(10285): 1637-45.
13. RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021.
14. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Campbell M, et al. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021: 2021.05.18.21257267.
15. Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; **373**(9678): 1849-60.
16. Jin S, Jin Y, Xu B, Hong J, Yang X. Prevalence and Impact of Coagulation Dysfunction in COVID-19 in China: A Meta-Analysis. *Thromb Haemost* 2020; **120**(11): 1524-35.
17. Zhang A, Leng Y, Zhang Y, et al. Meta-analysis of coagulation parameters associated with disease severity and poor prognosis of COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020; **100**: 441-8.
18. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, et al. Complement and tissue 488 factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest* 2020; **130**(11): 6151-7.
19. Middleton EA, He XY, Denorme F, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood* 2020; **136**(10): 1169-79.

20. Petito E, Falcinelli E, Paliani U, et al. Association of Neutrophil Activation, More Than Platelet Activation, With Thrombotic Complications in Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis* 2021; **223**(6): 933-44.
21. Taus F, Salvagno G, Cane S, et al. Platelets Promote Thromboinflammation in SARS-CoV-2 Pneumonia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; **40**(12): 2975-89.
22. Zhang S, Liu Y, Wang X, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol* 2020; **13**(1): 120.
23. Hariri LP, North CM, Shih AR, et al. Lung Histopathology in Coronavirus Disease 2019 as Compared With Severe Acute Respiratory Syndrome and H1N1 Influenza: A Systematic Review. *Chest* 2021; **159**(1): 73-84.
24. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; **383**(2): 120-8.
25. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; **395**(10234): 1417-8.
26. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020.
27. Talasaz AH, Sadeghipour P, Kakavand H, et al. Recent Randomized Trials of Antithrombotic Therapy for Patients With COVID-19: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021; **77**(15): 1903-21.
28. Zarychanski R. Therapeutic Anticoagulation in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *medRxiv* 2021: 2021.03.10.21252749.
29. Inspiration Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; **325**(16): 1620-30.
30. R. D. Lopes. AntiCoagulation cOroNavius - ACTION. 2021. AntiCoagulation cOroNavius - American College of Cardiology (acc.org) (accessed 22 May 2021 523 2021).
31. Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic Anticoagulation in Non-Critically Ill Patients with Covid-19. *medRxiv* 2021: 2021.05.13.21256846.
32. Yamakawa K, Umemura Y, Murao S, Hayakawa M, Fujimi S. Optimal Timing and Early Intervention With Anticoagulant Therapy for Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019; **25**: 1076029619835055. 529
33. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; **191**: 145-7.

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)

