

## Colchicina en pacientes ingresados en el hospital con COVID-19 (RECOVERY): un ensayo clínico controlado, aleatorio, de plataforma, abierto.

Título corriente: Colchicina para COVID-19

Grupo colaborativo RECOVERY \*

MedRxiv, doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.18.21257267>, 18 de mayo, 2021.

### RESUMEN

**Antecedentes.** La colchicina se ha propuesto como tratamiento para COVID-19 sobre la base de sus acciones antiinflamatorias.

**Métodos.** En este ensayo aleatorizado, controlado y abierto, se compararon varios tratamientos posibles con la atención habitual, en pacientes hospitalizados con COVID-19. Los adultos elegibles, que dieron su consentimiento, fueron asignados al azar en una proporción de 1: 1 a atención estándar habitual sola o al tratamiento estándar más colchicina, dos veces al día durante 10 días, o hasta el alta (o uno de los otros brazos de tratamiento) 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 27 de noviembre del 2020 y el 4 de marzo del 2021, 5610 pacientes fueron asignados para recibir colchicina y 5730 pacientes para recibir solo la atención habitual.

En general, 1173 (21%) pacientes asignados a colchicina y 1190 (21%) pacientes asignados al cuidado habitual murieron en 28 días (razón de tasas 1 · 01; intervalo de confianza [IC] del 95% 0 · 93-1 · 10;  $p = 0 · 77$ ). Se observaron resultados consistentes en todos los subgrupos de pacientes preespecificados.

No hubo diferencia significativa en la duración de la hospitalización (mediana de 10 días frente a 10 días) o en la proporción de pacientes dados de alta del hospital con vida en 28 días (70% frente a 70%; tasa relación 0 · 98; 95% CI 0 · 94-1 · 03;  $p = 0 · 44$ ). Entre los que no estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva al inicio del estudio, no hubo diferencias significativas en la proporción que cumplió con el criterio de valoración combinado de ventilación mecánica invasiva o muerte (25% frente a 25%; cociente de riesgos 1 · 02; 95% CI 0 · 96-1 · 09;  $p = 0 · 47$ ).

**Interpretación.** En adultos hospitalizados con COVID-19, la colchicina no se asoció con reducciones en la mortalidad a 28 días, en la duración de la estancia hospitalaria o en el riesgo de progresar a ventilación mecánica invasiva o muerte.

**Financiamiento.** Investigación e Innovación del Reino Unido (Consejo de Investigación Médica) e Instituto Nacional de Investigación en Salud (Beca ref: MC\_PC\_19056). Wellcome Trust (Ref. de subvención: 54 222406 / Z / 20 / Z) a través del Acelerador Terapéutico COVID-19.

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

### **Evidencia antes de este estudio:**

Se realizaron búsquedas en medRxiv, bioRxiv, Medline, Embase y la OMS Trials Registry Platform, desde el 1 de septiembre del 2019 hasta el 1 de abril del 2021, para ensayos clínicos evaluando el efecto del tratamiento con colchicina en pacientes hospitalizados con COVID-19, usando los términos de búsqueda (“SARS-CoV-2.mp” O “COVID.mp” O “COVID-19.mp” O “2019-nCoV.mp” O “Coronavirus.mp” O “Coronavirinae /”) Y (“colchicine.mp” O “colchicina /”) en cualquier idioma, utilizando filtros validados para seleccionar los ensayos.

Se identificaron 3 ensayos aleatorios relevantes que compararon la colchicina con la atención habitual o placebo en pacientes hospitalizados con COVID-19 (2 con bajo riesgo de sesgo y 1 con algunas preocupaciones debido a la información limitada sobre el proceso de asignación al azar y la falta de claridad sobre el cegamiento en el estudio). Cada ensayo sugirió un posible impacto favorable de la colchicina sobre las medidas de resultado de mejoría clínica o de la duración de la hospitalización. Los 3 ensayos combinados incluyeron un total de 285 pacientes y 7 muertes, por lo que incluso combinados, no tenían el poder estadístico adecuado para detectar un efecto sobre la mortalidad.

### **Valor agregado de este estudio:**

El ensayo de evaluación aleatoria de la terapia COVID-19 (RECOVERY) es el primer gran ensayo aleatorizado para informar los resultados del efecto de la colchicina en pacientes hospitalizados con COVID-19. No se encontraron efectos significativos de la colchicina frente a la atención habitual sola en la mortalidad a 28 días, la probabilidad de alta con vida dentro de los 28 días, o, entre los pacientes que no estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva en la asignación al azar, la probabilidad de progresando al resultado compuesto de ventilación mecánica invasiva o muerte. Nosotros no vimos evidencia de beneficio de la colchicina en ningún subgrupo de pacientes.

### **Implicaciones de toda la evidencia disponible:**

El tratamiento con colchicina no es de beneficio clínico para los adultos hospitalizados con COVID-19 en comparación con la atención habitual actual.

## **INTRODUCCIÓN**

---

La inflamación es una característica clave del COVID-19 grave. Niveles marcadamente elevados de marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva (PCR), ferritina, interleucina-6 (IL-6) y otras citocinas se observan en los casos graves, y se asocian con malos resultados.

La inflamación es particularmente prominente en el endotelio pulmonar y vascular, y se asocia generalmente con daño alveolar extenso y trombosis de vasos pulmonares grandes y pequeños. Se ha demostrado que los corticosteroides y los inhibidores de la interleucina-6 reducen la mortalidad en los pacientes con COVID-19 grave, mientras que los inhibidores de la quinasa Janus (JAK) aceleran la mejora en el estado clínico.<sup>7-10</sup> Juntos, estos resultados muestran que la inflamación es modificable, y que la terapia antiinflamatoria puede mejorar los resultados clínicos.

Los inflamasomas son una parte clave de la respuesta inmune innata a la infección por SARS-CoV-2. Estos sistemas de receptores citosólicos de reconocimiento de patrón, se activan en respuesta a la detección de patógenos en el citosol, y estimulan la liberación de citoquinas proinflamatorias.

En el COVID-19, el grado de activación del inflamasoma, particularmente el inflamasoma del dominio 3 de pirina, similar al dominio de unión de nucleótidos (NOD) (NLRP3), se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. La colchicina, un fármaco seguro, económico y fácilmente disponible, tiene amplia gama de efectos antiinflamatorios, incluida la inhibición del inflamasoma NLRP3.<sup>13</sup> Además de su función en el tratamiento de la gota aguda y la pericarditis, existe evidencia emergente de que la colchicina puede inhibir la inflamación endovascular y proporcionar beneficios clínicos en los pacientes con enfermedad de las arterias coronarias.<sup>14-17</sup> Dada la activación de NLRP3 en el COVID-19, y la presencia de inflamación endotelial vascular, la colchicina se ha propuesto como tratamiento para la enfermedad inflamatoria asociada al SARS-CoV-2.

Sin embargo, solo 3 pequeños ensayos controlados aleatorios han evaluado los efectos de la colchicina en los pacientes hospitalizados y, con un total de solo 7 muertes en estos estudios combinados, ninguno tenía el poder estadístico adecuado para identificar algún impacto en la mortalidad.<sup>18-20</sup> Aquí presentamos los resultados de un gran ensayo controlado aleatorio de colchicina, 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 los posibles tratamientos en pacientes hospitalizados con COVID-19. Los detalles del diseño del ensayo y de los resultados para otros posibles tratamientos (dexametasona, hidroxcloroquina, lopinavir-ritonavir, azitromicina, tocilizumab y plasma de convalecencia) han sido publicado anteriormente.<sup>7,9,21-24 92</sup> El ensayo está en marcha en 177 hospitales del Reino Unido con el apoyo de la Red de Investigación Clínica del Instituto Nacional de Investigación en Salud, dos hospitales en Indonesia y dos hospitales en Nepal (apéndice págs. 3-25). El ensayo es coordinado por el Departamento de Salud de la Población de Nuffield, en la Universidad de Oxford (Oxford, Reino Unido), el patrocinador del ensayo. El ensayo se lleva a cabo de acuerdo con los principios de la Conferencia Internacional sobre Armonización y las Directrices de buenas prácticas clínicas, y fue aprobado por la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) y el Comité de Ética de Investigación de Cambridge East (ref: 20 / EE / 0101). El protocolo, plan de análisis estadístico e información adicional están disponibles en el sitio web del estudio [www.recoverytrial.net](http://www.recoverytrial.net).

Los pacientes ingresados en el hospital eran elegibles para el estudio si tenían sospecha clínica o confirmación de laboratorio de la infección por SARS-CoV-2, y ningún historial médico que pudiera, en opinión del médico tratante, poner al paciente en un riesgo significativo, si tuviera que participar en el juicio. Los niños y las mujeres embarazadas no fueron elegibles para la asignación al azar a colchicina. Los pacientes con insuficiencia hepática grave, citopenia significativa, uso concomitante de inhibidores potentes de la glicoproteína CYP3A4 o P, o

hipersensibilidad a la lactosa fueron excluidos (más detalles en el apéndice p. 80). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes, o de un representante legal si los pacientes se encontraban muy mal o no podían proporcionar 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, el nivel de soporte respiratorio, las principales comorbilidades, la disponibilidad del tratamiento de estudio, para un paciente en particular y en el sitio del estudio donde se encuentra el paciente (apéndice pág. 32-34). Se asignó a las pacientes adultas no embarazadas, elegibles, y que dieron su consentimiento, en una proporción de 1: 1 al estándar de atención habitual o al estándar de atención habitual más colchicina, o uno de los otros brazos de tratamiento de RECOVERY disponibles, que utilizan métodos simples basados en la web (no estratificados) para la asignación al azar, con asignación oculta hasta después de la asignación al azar (apéndice págs. 30-31).

Para algunos pacientes, la colchicina no estaba disponible en el hospital en el momento de la inscripción, o fue considerado por el médico responsable como definitivamente indicado, o contraindicado. Estos pacientes fueron excluidos de la comparación aleatoria entre colchicina y el cuidado estándar. Los pacientes asignados a la colchicina debían recibir 1 mg después de la aleatorización, seguida de 500 mcg cada 12 horas después, y luego 500 mcg dos veces al día por vía oral o por sonda nasogástrica durante 10 días en total o hasta el alta, lo que ocurra antes.

La frecuencia de la dosis se redujo a la mitad para los pacientes que recibieron un inhibidor moderado de CYP3A4 o que tenían insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular estimada  $<30$  ml / min /  $1,73$  m<sup>2</sup>) o un peso corporal estimado  $<70$  kg (apéndice p. 80).

Como ensayo de plataforma, y en un diseño factorial, los pacientes podrían ser asignados al azar simultáneamente a otros grupos de tratamiento: i) plasma de convalecencia versus anticuerpo monoclonal (REGN130 CoV2) versus atención habitual, ii) aspirina versus atención habitual y iii) baricitinib versus atención habitual (apéndice pág. 31). Hasta el 24 de enero de 2021, el ensayo también permitió una posterior aleatorización para pacientes con COVID-19 progresivo (evidencia de hipoxia y un estado inflamatorio hiper133) a tocilizumab, versus atención habitual. Los participantes y el personal local del estudio no estaban enmascarados para el tratamiento asignado. El comité de dirección del ensayo, los investigadores, y todas las demás personas involucradas en el ensayo fueron enmascaradas a los datos de los resultados durante el ensayo.

### **Procedimientos**

Se completó un único formulario de seguimiento en línea cuando los participantes fueron dados de alta, murieron o 28 días después de la asignación al azar, lo que ocurriera primero (apéndice págs. 35-41).

Se registró la información sobre la adherencia al tratamiento del estudio asignado, la recepción de otros tratamientos contra el COVID-19, la duración de la internación, la recepción de soporte respiratorio o renal, y el estado vital (incluida la causa de la muerte). Además, en el Reino Unido, se obtuvieron los datos de la atención médica de rutina y del estado vital (con fecha y causa de muerte), alta del hospital, requerimiento de soporte respiratorio, o terapia de reemplazo renal.

## Resultados

Los resultados se evaluaron 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 del hospital y, entre los pacientes que no estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva en el momento de la asignación al azar, el requerimiento de ventilación mecánica invasiva (incluida la oxigenación por membrana extracorpórea) o muerte.

Los resultados clínicos subsidiarios preespecificados fueron el uso de soporte respiratorio no invasivo, el tiempo para el cese exitoso de la terapia de ventilación mecánica invasiva (definida como el cese de la ventilación mecánica invasiva dentro de los 28 días, y la supervivencia a 28 días), el uso de diálisis renal o hemofiltración, la mortalidad por causa específica, los eventos de sangrado, eventos trombóticos y arritmias cardíacas mayores. Se recopiló datos de las reacciones adversas graves de manera acelerada, para cumplir con las normativas.

### Análisis estadístico

El análisis principal para todos los resultados fue por intención de tratar comparando los pacientes asignados al azar a colchicina con los pacientes asignados al azar a la atención habitual, pero para los que estaba disponible y era adecuado como tratamiento. Para el resultado primario de mortalidad a 28 días, se utilizaron el log-rank observado menos el estadístico esperado y su varianza, tanto para prueba de la hipótesis nula de curvas de supervivencia iguales (es decir, la prueba de rango logarítmico) y como para calcular la estimación de un paso de la razón de la tasa de mortalidad promedio. Nosotros 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 pacientes que fallecieron en el hospital censurados por la derecha el día 29. La mediana del tiempo transcurrido hasta el alta se obtuvo a partir 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 la asignación al azar), y los resultados clínicos subsidiarios de la recepción de ventilación y el uso de hemodiálisis o hemofiltración, las fechas precisas no estaban disponibles y por lo tanto, en lugar su lugar se estimó de la razón de riesgo.

Se realizaron análisis preespecificados para el resultado primario utilizando la prueba estadística de interacción (prueba de heterogeneidad o tendencia), de acuerdo con el plan de análisis, definido por las características en la asignación al azar: edad, sexo, etnia, nivel de asistencia respiratoria, días desde el inicio de los síntomas y uso de corticosteroides (apéndice p 114).

Las estimaciones de las tasas y de las razones de riesgo se muestran con intervalos de confianza del 95%. Todos los valores p son a 2 colas, y se muestran sin ajuste para múltiples pruebas. La base de datos completa está en poder del equipo de estudio, que recopiló los datos de los sitios de estudio y realizó el 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 el ensayo se estaba planificando al comienzo de la pandemia de COVID-19 (apéndice p. 54). A medida que el ensayo avanzó, el comité directivo del ensayo, cuyos miembros

desconocían los resultados de las comparaciones del ensayo, determinaron que se debían inscribir suficientes pacientes para proporcionar el 90% de potencia, a un nivel de significancia bilateral del 0,01, para detectar un valor clínicamente relevante de la reducción proporcional de la mortalidad a 28 días del 12,5%, entre los dos grupos.

El 4 de marzo del 2021, el comité independiente de seguimiento de datos (DMC) llevó a cabo una revisión de los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia. El DMC notificó a los investigadores principales de que no había pruebas convincentes de que un mayor reclutamiento a la rama de la colchicina proporcionaría una prueba concluyente de un beneficio de mortalidad valioso, ya sea en general o en cualquier subgrupo preespecificado. En consecuencia, el reclutamiento para la comparación de colchicina se cerró el 5 de marzo del 2021 y los resultados preliminares se pusieron a disposición del público.

Los análisis se realizaron utilizando SAS versión 9.4 y R versión 3.4. 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, interpretación o redacción del informe. Los autores correspondientes tuvieron pleno acceso a todos los datos en el estudio y tenía la responsabilidad final de la decisión de enviarlos para su publicación.

## **RESULTADOS**

---

Entre el 27 de noviembre del 2020 y el 4 de marzo del 2021, 11.340 (58%) de 19.423 pacientes inscritos en el ensayo RECOVERY fueron elegibles para ser asignados al azar a colchicina (es decir, la colchicina estaba disponible en el hospital en ese momento y el médico tratante era de la opinión de que el paciente no tenía ninguna contraindicación para la colchicina, **figura 1**). 5610 pacientes fueron asignados al azar a colchicina y 5730 fueron asignados al azar asignados a la atención habitual (36 pacientes fueron asignados al azar fuera del Reino Unido).

La edad media de los participantes del estudio en esta comparación fue de 63,4 años (DE 13,8) y la mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas fue de 9 días (IQR de 6 a 12 días) (**tabla web 1**). En la aleatorización, 10.603 (94%) de los pacientes estaban recibiendo corticosteroides.

Se completó el formulario de seguimiento para 5510 (98%) en el grupo de colchicina y 5605 (98%) en el grupo de atención habitual. Entre los pacientes con un formulario de seguimiento completo, 5122 (93%) asignados a colchicina recibieron al menos una dosis (**figura 1; tabla web 2**).

La mediana de la duración del tratamiento con colchicina fue de 6 días (IQR 3-9 días).

El uso de otros tratamientos para COVID-19 fue similar entre los pacientes asignados a colchicina y entre los asignados a la atención habitual, el 87% recibió un corticosteroide, aproximadamente una cuarta parte recibió remdesivir, y un octavo de recibir tocilizumab (**tabla web 2**).

Se conocen datos de resultados primarios y secundarios para > 99% de los pacientes asignados al azar.

No hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes que cumplieron con el resultado de la mortalidad a 28 días entre los dos grupos aleatorizados (1173 [21%] pacientes en el grupo de colchicina frente a 1190 (21%) pacientes en el grupo de atención habitual; relación de tasas 1 · 01; 95% de intervalo de confianza [IC], 0 · 93 a 1 · 10;  $p = 0,77$ ; **Figura 2**). Observamos resultados similares en todos los subgrupos preespecificados (**figura 3**). En un análisis exploratorio restringido a 11.009 (97%) pacientes con un resultado positivo en la prueba de SARS-CoV-2, el resultado fue virtualmente idéntico (razón de tasas 1 · 02, 95% CI 0 · 94 a 1 · 10;  $p = 0 · 70$ ).

La mediana de tiempo hasta el alta del hospital con vida fue de 10 días (IQR 5 a > 28) en ambos grupos y no hubo diferencia significativa en la probabilidad de ser dado de alta con vida dentro de los 28 días (70% versus 70%, razón de tasas 0 · 98, 95% CI 0 · 94 a 1 · 03,  $p = 0 · 44$ ) (**tabla 2**).

Entre los que no estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva al inicio del estudio, el número de pacientes que progresaron al resultado secundario compuesto preespecificado de ventilación mecánica invasiva o muerte fue similar en ambos grupos (25% versus 25%, razón de riesgo 1 · 02, 95% CI 0 · 96 a 1 · 09,  $p = 0 · 47$ ). Se observaron resultados similares en todos los subgrupos de pacientes preespecificados (**figura web 1, figura web 2**).

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, o necesidad de diálisis renal o hemofiltración (**tabla 2**). También se registró la incidencia de nuevas arritmias cardíacas, eventos hemorrágicos y eventos trombóticos, siendo similares en los dos grupos (**tabla web 4**). Hubo dos informes de efectos adversos graves, que se cree estaban relacionada con la colchicina: un caso de lesión renal aguda grave y un caso de rabdomiólisis.

## DISCUSIÓN

---

En este gran ensayo aleatorizado en el que participaron más de 11.000 pacientes de 3 países y más 2000 muertes, la asignación a colchicina no se asoció con reducciones en la mortalidad, de la duración de la hospitalización o del riesgo de ser ventilados o morir para aquellos que no estaban con ventilación al inicio del estudio. Estos resultados fueron consistentes en los subgrupos preespecificados de edad, sexo, origen étnico, duración de los síntomas antes de la asignación al azar, nivel de soporte respiratorio en la asignación al azar y uso de corticosteroides.

El beneficio de la dexametasona en pacientes con COVID-19 que requieren asistencia respiratoria demuestra la importancia de la inflamación en este grupo de pacientes, y la colchicina fue propuesta como tratamiento para el COVID-19 basado en su actividad antiinflamatoria.<sup>25</sup> La falta de evidencia de beneficio de la colchicina en este gran ensayo, de gran potencia, sugiere que las propiedades antiinflamatorias de la colchicina son insuficientes para producir una reducción del riesgo de mortalidad, o que no están afectando las vías inflamatorias relevantes en COVID-19 de moderado a severo. Si bien la mayoría de los pacientes de este estudio recibieron terapia concomitante con corticosteroides, no vimos evidencia de que la colchicina fuera beneficiosa en aquellos pacientes que no recibieron corticosteroides.

Las fortalezas de este ensayo incluyeron que fue aleatorizado, que tuvo un tamaño de muestra grande, los amplios criterios de elegibilidad, que fue internacional y más del 99% de los pacientes fueron seguidos durante el resultado primario.

Sin embargo, no se recopiló información detallada sobre los marcadores de laboratorio, de la respuesta inmune, ni de resultados radiológicos o fisiológicos. Aunque este ensayo aleatorizado es de etiqueta abierta (es decir, los participantes y el personal del hospital local conocen el tratamiento asignado), los resultados son inequívocos y se determinaron sin sesgos a través de la vinculación con los registros de salud de rutina.

Otros 3 ensayos controlados aleatorios han evaluado la eficacia de la colchicina para el tratamiento del COVID-19 en pacientes hospitalizados.<sup>18-20</sup>

Se informó una duración de 2 días menos de las hospitalizaciones, en un ensayo de 100 pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio, y con compromiso pulmonar en la tomografía, asignados al azar a hidroxicloroquina más colchicina o hidroxicloroquina más placebo.

Un segundo ensayo informó una reducción de la duración de la hospitalización y de la terapia con oxígeno en 36 pacientes hospitalizados asignados a colchicina, en comparación con 36 pacientes hospitalizados asignados al cuidado habitual, que incluía hidroxicloroquina, azitromicina y metilprednisolona.<sup>19</sup>

Finalmente, el ensayo GRECCO-19 informó una menor tasa de deterioro clínico en 55 pacientes asignados aleatoriamente a colchicina, en comparación con 50 pacientes asignados aleatoriamente al cuidado (que no incluía corticosteroides).<sup>20</sup>

El número total de pacientes en los 3 ensayos previos combinados fue de 285, con 7 muertes durante el período de seguimiento. Por el contrario, el ensayo RECOVERY, con más de 11.000 participantes y más de 2.000 muertes, tuvo un poder excelente para detectar beneficios modestos del tratamiento, y no se observó ninguno.

El ensayo RECOVERY solo estudió a pacientes que habían sido hospitalizados con COVID-19 y, por tanto, no puede aportar ninguna evidencia sobre la seguridad y eficacia de la colchicina utilizada en otros grupos de pacientes.

En el ensayo COLCORONA, de 4488 pacientes no hospitalizados con COVID-19 clínicamente o confirmado por laboratorio, menos pacientes en grupo de colchicina alcanzaron el criterio de valoración combinado de muerte u hospitalización dentro de los 30 días de la aleatorización que en el grupo placebo. Sin embargo, el ensayo se detuvo antes de que el tamaño de la muestra programada se hubiera inscripto por completo, debido a razones logísticas y el resultado no fue estadísticamente significativo (razón de probabilidades, 0,79; IC del 95%: 0,61 a 1,03; P = 0,08).<sup>26</sup> Así, el papel de la colchicina en el tratamiento de COVID-19 en pacientes que no requieren hospitalización sigue siendo incierto. Se están llevando a cabo más ensayos en ese entorno.<sup>27</sup>

En resumen, los resultados de este gran ensayo aleatorizado no respaldan el uso de colchicina en adultos hospitalizados con COVID-19.

**Table 1: Baseline characteristics**

	Treatment allocation	
	Colchicine (n=5610)	Usual care (n=5730)
Age, years	63.3 (13.8)	63.5 (13.7)
<70	3806 (68%)	3850 (67%)
≥70 to <80	1139 (20%)	1227 (21%)
≥80	665 (12%)	653 (11%)
Sex		
Male	3896 (69%)	4012 (70%)
Female	1713 (31%)	1718 (30%)
Ethnicity		
White	4344 (77%)	4383 (76%)
Black, Asian, and minority ethnic	758 (14%)	813 (14%)
Unknown	508 (9%)	534 (9%)
Number of days since symptom onset	9 (6-12)	9 (6-12)
Number of days since admission to hospital	2 (1-3)	2 (1-3)
Respiratory support received		
None / simple oxygen	3815 (68%)	3962 (69%)
Non invasive ventilation	1527 (27%)	1507 (26%)
Invasive mechanical ventilation	268 (5%)	261 (5%)
Previous diseases		
Diabetes	1426 (25%)	1470 (26%)
Heart disease	1189 (21%)	1231 (21%)
Chronic lung disease	1208 (22%)	1206 (21%)
Tuberculosis	16 (<1%)	13 (<1%)
HIV	11 (<1%)	20 (<1%)
Severe liver disease *	0 (0%)	0 (0%)
Severe kidney impairment †	170 (3%)	166 (3%)
Any of the above	2880 (51%)	2963 (52%)
Use of corticosteroids		
Yes	5243 (93%)	5360 (94%)
No	363 (6%)	365 (6%)
Missing	4 (<1%)	5 (<1%)
Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 test result		
Positive	5456 (97%)	5553 (97%)
Negative	57 (1%)	58 (1%)
Unknown	97 (2%)	119 (2%)

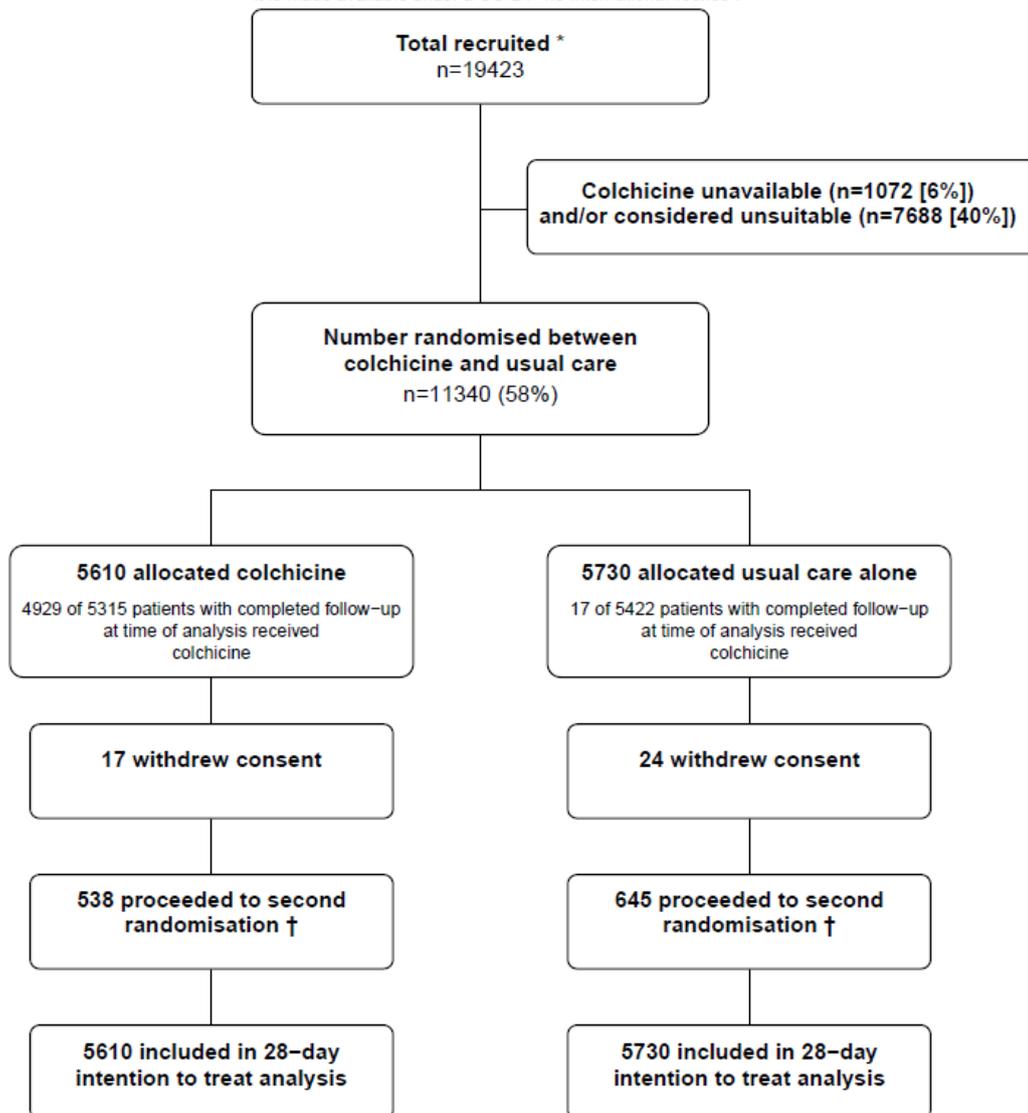
Data are mean (SD), n (%), or median (IQR). No children or pregnant women were randomised. \* Defined as requiring ongoing specialist care. † Defined as estimated glomerular filtration rate <30 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>.

**Table 2: Effect of allocation to colchicine on key study outcomes**

	Treatment allocation		RR (95% CI)	p-value
	Colchicine (n=5610)	Usual care (n=5730)		
<b>Primary outcome:</b>				
28-day mortality	1173 (21%)	1190 (21%)	1.01 (0.93-1.10)	0.77
<b>Secondary outcomes:</b>				
Median time to being discharged alive, days	10 (5 to >28)	10 (5 to >28)		
Discharged from hospital within 28 days	3901 (70%)	4032 (70%)	0.98 (0.94-1.03)	0.44
Receipt of invasive mechanical ventilation or death*	1344/5342 (25%)	1343/5469 (25%)	1.02 (0.96-1.09)	0.47
Invasive mechanical ventilation	600/5342 (11%)	591/5469 (11%)	1.04 (0.93-1.16)	0.48
Death	1053/5342 (20%)	1070/5469 (20%)	1.01 (0.93-1.09)	0.85
<b>Subsidiary clinical outcomes</b>				
Receipt of ventilation †	852/3815 (22%)	941/3962 (24%)	0.94 (0.87-1.02)	0.14
Non-invasive ventilation	818/3815 (21%)	904/3962 (23%)	0.94 (0.86-1.02)	0.14
Invasive mechanical ventilation	259/3815 (7%)	228/3962 (6%)	1.18 (0.99-1.40)	0.06
Successful cessation of invasive mechanical ventilation ‡	88/268 (33%)	81/261 (31%)	1.01 (0.75-1.37)	0.93
Use of haemodialysis or haemofiltration §	212/5570 (4%)	203/5683 (4%)	1.07 (0.88-1.29)	0.51

Data are n (%) or n/N (%), unless otherwise indicated. RR=rate ratio for the outcomes of 28-day mortality, hospital discharge and successful cessation of invasive mechanical ventilation, and risk ratio for other outcomes. \* Analyses exclude those on invasive mechanical ventilation at randomisation. † Analyses exclude those on any form of ventilation at randomisation. ‡ Analyses restricted to those on invasive mechanical ventilation at randomisation. § Analyses exclude those on haemodialysis or haemofiltration at randomisation.

**Figure 1: Trial profile**  
 medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.18.21257267>; this version posted May 18, 2021. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under a [CC-BY 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

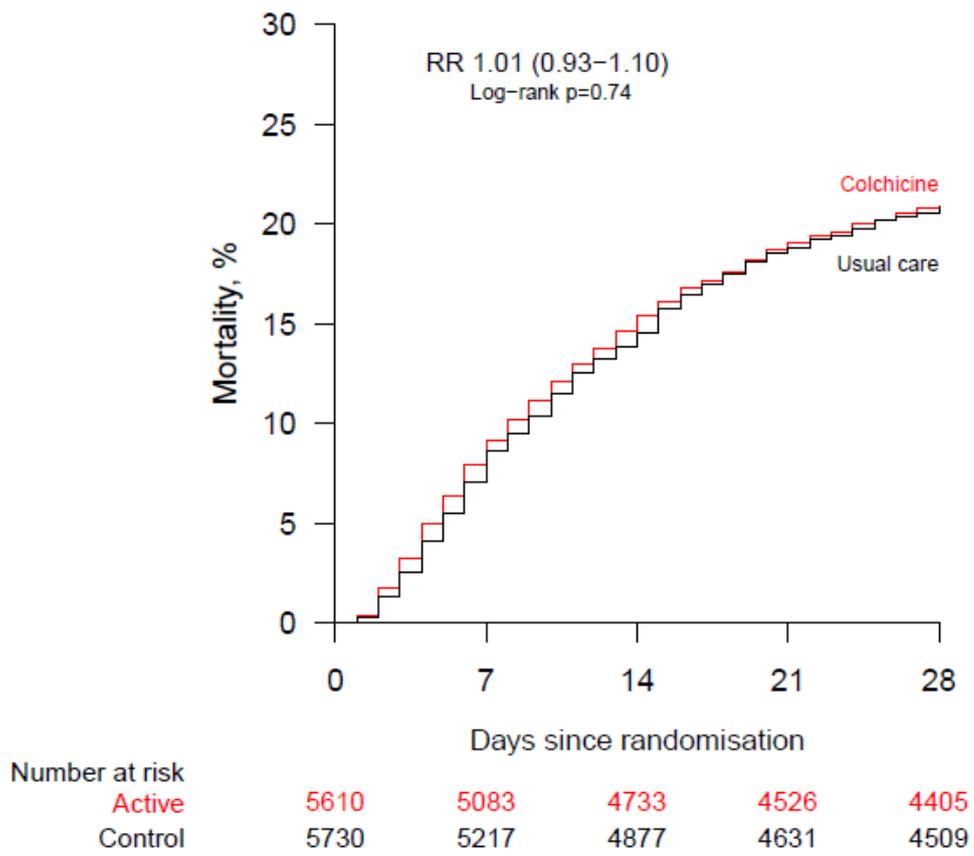


**Figura 1:** Perfil de la prueba

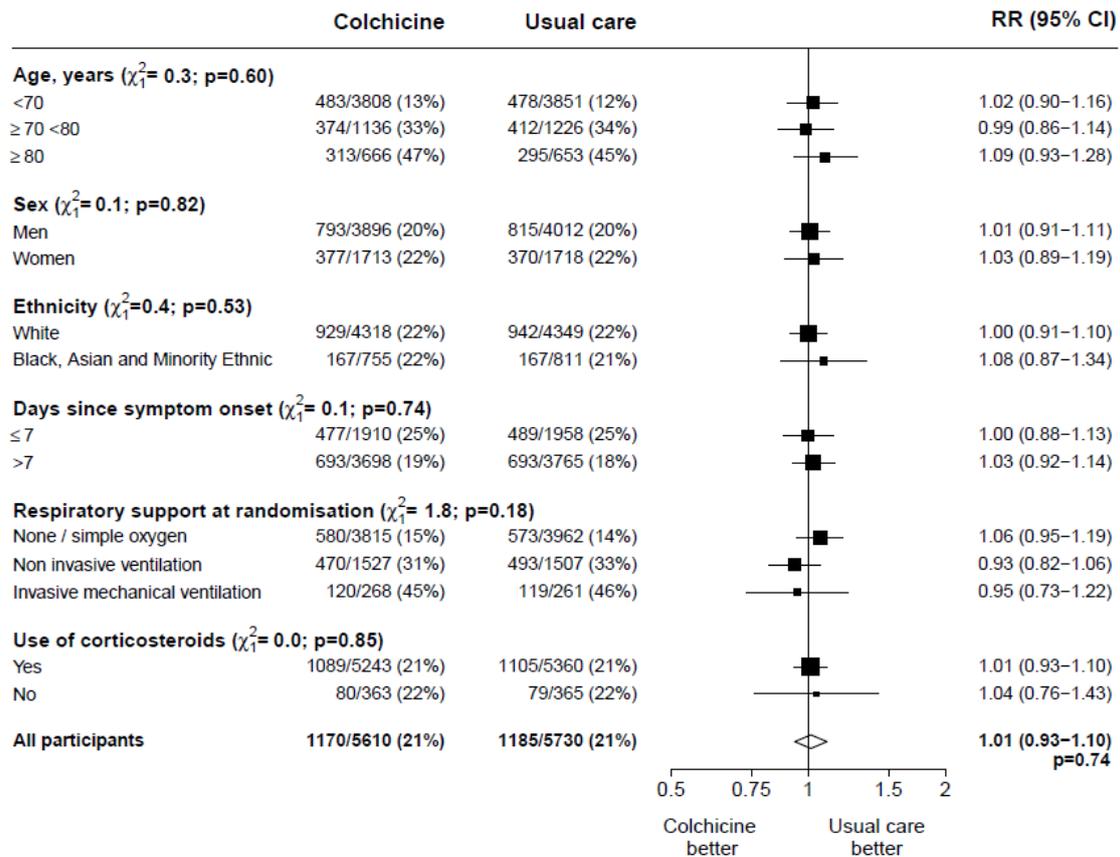
ITT = intención de tratar. \* Número total reclutado durante el período en el que se pudieron reclutar de participantes adultos en la comparación de colchicina.

De los 11.340 asignados al azar a colchicina frente a la atención habitual, 7091 fueron aleatorizados adicionalmente a plasma convaleciente, frente a REGN-COV2, frente a la atención habitual (3505 [62%] del grupo de colchicina, frente a 3586 [63%] del grupo de atención habitual); 7545 fueron aleatorizados adicionalmente a aspirina versus atención habitual (3747 498 [67%] del grupo de colchicina versus 3798 [66%] del grupo de atención habitual), y 1635 pacientes fueron aleatorizados adicionalmente a baricitinib versus atención habitual (802 ] del grupo de colchicina frente a 833 [15%] del grupo de atención habitual). † Incluye 251/5610 (4%) pacientes en el grupo de colchicina y 306/5730 (5%) pacientes en el grupo de atención habitual asignados a tocilizumab.

**Figura 2:** Efecto de la asignación a colchicina sobre la mortalidad a los 28 días



**Figure 3: Effect of allocation to colchicine on 28-day mortality by baseline characteristics**



**Figura 3:** Efecto de la asignación a la colchicina sobre la mortalidad a los 28 días según las características basales.

Las estimaciones de la razón de tasas específicas de los subgrupos están representadas por cuadrados (con áreas de los cuadrados proporcionales a la cantidad de información estadística) y las líneas que los atraviesan corresponden a los IC del 95%. Los subgrupos de origen étnico, días desde el inicio y el uso de corticosteroides, excluyen a aquellos con datos faltantes, pero estos pacientes se incluyen en el diamante de resumen general.

## REFERENCIAS

---

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020.
2. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020.
3. Wang JH, Chen RD, Yang HK, et al. Inflammation-associated factors for predicting in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Med Virol* 2021.
4. Thwaites RS, Sanchez Sevilla Uruchurtu A, Siggins MK, et al. Inflammatory 426 profiles across the spectrum of disease reveal a distinct role for GM-CSF in severe COVID-19. *Sci Immunol* 2021; 6(57).
5. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, et al. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(6): 812-21.
6. Dorward DA, Russell CD, Um IH, et al. Tissue-Specific Immunopathology in Fatal COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203(2): 192-201.
7. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in 434 Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384(8): 693-704.
8. W. H. O. Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta analysis. *JAMA* 2020; 324(13): 1330-41.
9. 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.
10. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
11. Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol* 2016; 16(7): 407-20. 446
12. Rodrigues TS, de Sa KSG, Ishimoto AY, et al. Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. *J Exp Med* 2021; 218(3).
13. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of action of colchicine in the 450 treatment of gout. *Clin Ther* 2014; 36(10): 1465-79.
14. Fiolet ATL, Opstal TSJ, Mosterd A, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2021.
15. Martinez GJ, Celermajer DS, Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis* 2018; 269: 262-71.
16. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med* 2013; 369(16): 1522-8.

17. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019; 381(26): 2497-505.
18. Salehzadeh F, Pourfarzi F, Ataei S. The Impact of Colchicine on The COVID-19 Patients; A Clinical Trial Study. *Research Square* 2021.
19. Lopes MI, Bonjorno LP, Giannini MC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *RMD Open* 2021; 7(1).
20. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, 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.
21. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 472 383(21): 2030-40.
22. 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.
23. 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.
24. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Estcourt L, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021: 2021.03.09.21252736.
25. Deftereos SG, Siasos G, Giannopoulos G, et al. The Greek study in the effects of colchicine in COvid-19 complications prevention (GRECCO-19 study): Rationale and study design. *Hellenic J Cardiol* 2020; 61(1): 42-5.
26. Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, et al. Efficacy of Colchicine in Non486 Hospitalized Patients with COVID-19. *medRxiv* 2021: 2021.01.26.21250494.
27. University of Oxford. PRINCIPLE COVID-19 treatments trial widens to under 50s 488 and adds colchicine. 2021. <https://www.principletrial.org/news/principle-covid-19-489-treatments-trial-widens-to-under-50s-adds-colchicine> (accessed 11 March 2021).

**Traducción:** Ramiro Heredia ([ramiroherediamd@gmail.com](mailto:ramiroherediamd@gmail.com))