

Dexametasona para COVID-19 - Informe preliminar

# Efecto de la dexametasona en pacientes hospitalizados con COVID-19 - Informe preliminar

**Título consecutivo:** Dexametasona para COVID-19 - Informe preliminar

## RECUPERACIÓN Grupo Colaborativo \*

\* El comité de redacción y el comité directivo del ensayo se enumeran al final de este manuscrito y se proporciona una lista completa de colaboradores en el ensayo Evaluación aleatoria de la terapia COVID-19 (RECUPERACIÓN) en el Apéndice complementario.

Correspondencia a: Dr. Peter W Horby y Dr. Martin J Landray, Oficina de Coordinación Central de RECUPERACIÓN,

Richard Doll Building, Old Road Campus, Roosevelt Drive, Oxford OX3 7LF, Reino Unido. Email: [recoverytrial@ndph.ox.ac.uk](mailto:recoverytrial@ndph.ox.ac.uk)

El recuento de palabras:

Resumen - 250 palabras Texto

principal - 2820 Referencias -

40

Tablas y figuras - 2 + 2

## Dexametasona para COVID-19 - Informe preliminar

**Fondo abstracto:** La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se asocia con daño pulmonar difuso. Los corticosteroides pueden modular la lesión pulmonar inmunomediada y reducir la progresión a insuficiencia respiratoria y muerte.

**Métodos:** El ensayo de evaluación aleatorizada de la terapia COVID-19 (RECUPERACIÓN) es un Ensayo aleatorizado, controlado, abierto, adaptable y de plataforma que compara una gama de posibles tratamientos con la atención habitual en pacientes hospitalizados con COVID-19. Informamos los resultados preliminares para la comparación de dexametasona 6 mg administrados una vez al día por hasta diez días versus la atención habitual sola. El resultado primario fue la mortalidad a los 28 días.

**Resultados:** Se compararon 2104 pacientes asignados al azar para recibir dexametasona con 4321 pacientes asignados simultáneamente a la atención habitual. En general, 454 (21,6%) pacientes asignaron dexametasona y 1065 (24,6%) pacientes asignaron atención habitual fallecieron dentro de los 28 días (índice de frecuencia ajustada por edad [RR] 0,83; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,74 a 0,92;  $P < 0,001$ ). Las reducciones de la tasa de mortalidad proporcional y absoluta variaron significativamente dependiendo del nivel de soporte respiratorio en la aleatorización (prueba de tendencia  $p < 0,001$ ): la dexametasona redujo las muertes en un tercio en pacientes que reciben ventilación mecánica invasiva (29,0% vs. 40,7%, RR 0,65 [IC del 95%: 0,51 a 0,82];  $p < 0,001$ ), en una quinta parte en pacientes que reciben oxígeno sin ventilación mecánica invasiva (21,5% frente a 25,0%, RR 0,80 [IC del 95%: 0,70 a 0,92];  $p = 0,002$ ), 13,2%, RR 1,22 [IC del 95%: 0,93 a 1,61];  $p = 0,14$ ).

**Conclusiones:** En pacientes hospitalizados con COVID-19, la dexametasona redujo la mortalidad a los 28 días entre aquellos que recibieron ventilación mecánica invasiva u oxígeno al azar, pero no entre los pacientes que no recibieron soporte respiratorio.

**Registros de prueba:** El ensayo RECUPERACIÓN está registrado con ISRCTN (50189673) y [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT04381936).

**Fondos:** Consejo de Investigación Médica e Instituto Nacional de Investigación en Salud (Ref. Grant: MC\_PC\_19056).

**Palabras clave:** COVID-19, dexametasona, ensayo clínico.

## Dexametasona para COVID-19 - Informe preliminar

### INTRODUCCIÓN

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), la causa de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), surgió en China a fines de 2019 de una fuente zoonótica. <sup>1</sup> La mayoría de las infecciones por COVID-19 son asintomáticas o solo producen una enfermedad leve. Sin embargo, una proporción sustancial de personas infectadas de mayor edad desarrollan una enfermedad respiratoria que requiere atención hospitalaria, <sup>2</sup> que puede progresar a crítico

enfermedad con insuficiencia respiratoria hipoxémica que requiere

Soporte ventilatorio prolongado. <sup>3,6</sup> Entre los pacientes con COVID-19 ingresados en hospitales del Reino Unido, la tasa de letalidad es superior al 26% y superior al 37% en pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva. <sup>7,7</sup>

Aunque se ha demostrado que remdesivir acorta el tiempo de recuperación en pacientes hospitalizados, <sup>8</sup>

No se ha demostrado que agentes terapéuticos reduzcan la mortalidad.

La fisiopatología del COVID-19 severo está dominada por un proceso pulmonar agudo con opacidad radiológica extensa y, en la autopsia, daño alveolar difuso, infiltrados inflamatorios y trombososis microvascular. <sup>9,10</sup> Se cree que la respuesta inmune del huésped desempeña un papel clave en la fisiopatología de la insuficiencia orgánica en otras neumonías virales graves, como la gripe aviar altamente patógena, <sup>11</sup> síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), <sup>12,13</sup> e influenza pandémica y estacional. <sup>14</sup> La lesión inflamatoria de órganos puede ocurrir en COVID-19 grave, con un subconjunto de pacientes que tienen marcadores inflamatorios notablemente elevados, como la proteína C reactiva, ferritina e interleuquinas 1 y 6. <sup>6,15,16</sup> Se han propuesto varias intervenciones terapéuticas para mitigar la lesión de órganos inflamatorios en la neumonía viral, pero el valor de los corticosteroides ha sido ampliamente debatido. <sup>17,18</sup>

En ausencia de evidencia confiable de ensayos clínicos aleatorizados a gran escala, existe una gran incertidumbre acerca de la efectividad de los corticosteroides en COVID-19. Antes de la RECUPERACIÓN, muchas pautas de tratamiento de COVID-19 declararon que los corticosteroides estaban 'contraindicados' o 'no recomendados' <sup>19</sup> aunque en China, los corticosteroides se recomiendan para casos severos. <sup>20</sup>

La práctica ha variado ampliamente en todo el mundo: en algunas series, hasta el 50% de los casos fueron

## Dexametasona para COVID-19 - Informe preliminar

tratado con corticosteroides.<sup>21,22</sup> Aquí informamos los resultados de un ensayo controlado aleatorio de dexametasona en pacientes hospitalizados con COVID-19.

### MÉTODOS

#### Diseño de prueba y participantes

El ensayo RECUPERACIÓN es un ensayo de plataforma adaptable, abierto, controlado, aleatorizado, iniciado individualmente por el investigador para evaluar los efectos de posibles tratamientos en pacientes hospitalizados con COVID-19. El ensayo se realizó en 176 organizaciones hospitalarias del Servicio Nacional de Salud (NHS) en el Reino Unido (ver Apéndice complementario), con el apoyo de la Red de Investigación Clínica del Instituto Nacional de Investigación en Salud. El ensayo fue coordinado por el Departamento de Salud de la Población de Nuffield en la Universidad de Oxford, el patrocinador del ensayo.

Los pacientes hospitalizados eran elegibles para el ensayo si sospechaban clínicamente o habían confirmado por laboratorio una infección por SARS-CoV-2 y ningún historial médico que, en opinión del médico tratante, podría poner al paciente en un riesgo significativo si participaran en el ensayo. . Inicialmente, el reclutamiento se limitó a pacientes de al menos 18 años de edad, pero el límite de edad se eliminó a partir del 9 de mayo de 2020. Las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia eran elegibles.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes o de un representante legal si estaban demasiado enfermos o no podían dar su consentimiento. El ensayo se realizó de acuerdo con los principios de la Conferencia Internacional sobre Armonización - Directrices de Buenas Prácticas Clínicas y 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 y el plan de análisis estadístico están disponibles en el sitio web del estudio. [www.recoverytrial.net](http://www.recoverytrial.net).

## Dexametasona para COVID-19 - Informe preliminar

### Aleatorización

Los datos de referencia recopilados mediante un formulario de informe de caso basado en la web incluyeron datos demográficos, nivel de asistencia respiratoria, comorbilidades importantes, idoneidad del tratamiento del estudio para un paciente en particular y disponibilidad de tratamiento en el sitio del estudio. Los pacientes elegibles y con consentimiento fueron asignados en una proporción de 2: 1 al estándar de atención habitual o al estándar de atención habitual más dexametasona 6 mg una vez al día (oral o intravenoso) durante un máximo de 10 días (o hasta el alta si es más pronto) o uno de los otros brazos de tratamiento adecuados y disponibles (consulte el Apéndice suplementario) utilizando aleatorización simple basada en la web con ocultamiento de la asignación. Para algunos pacientes, la dexametasona no estaba disponible en el hospital al momento de la inscripción o el médico responsable consideraba que estaba definitivamente indicada o definitivamente contraindicada. Estos pacientes fueron excluidos de la entrada en la comparación aleatoria de dexametasona versus atención habitual y, por lo tanto, no forman parte de este informe. El tratamiento asignado al azar fue prescrito por el médico tratante. Los participantes y el personal del estudio local no estaban cegados al tratamiento asignado.

### Procedimientos

Se debía completar un solo formulario de seguimiento en línea cuando los participantes fueron dados de alta, fallecieron o 28 días después de la aleatorización (lo que ocurriera antes). Se registró información sobre el cumplimiento del tratamiento del estudio asignado, la recepción de otros tratamientos del estudio, la duración de la admisión, la recepción del soporte respiratorio o renal y el estado vital (incluida la causa de la muerte). Además, se obtuvieron datos de registro y atención médica de rutina, incluida información sobre el estado vital (con fecha y causa de muerte); el alta hospitalaria; uso en cuidados intensivos; y terapia de reemplazo renal.

### Medidas de resultado

El resultado primario fue la mortalidad por todas las causas dentro de los 28 días de la aleatorización. Los resultados secundarios fueron el momento del alta hospitalaria y entre los pacientes que no recibieron invasivo

## Dexametasona para COVID-19 - Informe preliminar

ventilación mecánica al azar, posterior recepción de ventilación mecánica invasiva (incluida la oxigenación por membrana extracorpórea) o muerte. Los resultados clínicos secundarios incluyeron mortalidad por causas específicas, recepción de hemodiálisis o hemofiltración renal, arritmia cardíaca mayor (registrada en un subconjunto) y recepción y duración de la ventilación.

### **Análisis estadístico**

Para el resultado primario de la mortalidad a los 28 días, se usó la razón de riesgo de la regresión de Cox para estimar la tasa de mortalidad. Los pocos pacientes (4,8%) que no habían sido seguidos durante 28 días en el momento del corte de datos (10 de junio de 2020) fueron censurados el 8 de junio de 2020 o, si ya habían sido dados de alta con vida, fueron censurados correctamente en el día 29 (es decir, en ausencia de información en contrario, se suponía que habían sobrevivido 28 días). Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se construyeron para mostrar la mortalidad acumulada durante el período de 28 días. La regresión de Cox se utilizó para analizar el resultado secundario del alta hospitalaria dentro de los 28 días, y los pacientes que fallecieron en el hospital fueron censurados a la derecha el día 29.

Los análisis preespecificados del resultado primario se realizaron en cinco subgrupos definidos por las características de la asignación al azar: edad, sexo, nivel de soporte respiratorio, días desde el inicio de los síntomas y riesgo de mortalidad previsto a los 28 días. Los efectos observados dentro de las categorías de subgrupos se compararon mediante una prueba de chi-cuadrado para la tendencia. A través del juego de azar en la aleatorización no estratificada, la edad promedio fue 1.1 años mayor en los que recibieron dexametasona que en los que recibieron la atención habitual (Tabla 1). Para tener en cuenta este desequilibrio en un factor pronóstico importante, las estimaciones de las razones de tasa y las razones de riesgo (ambas en el presente denotado RR) se ajustaron para la línea de base

## Dexametasona para COVID-19 - Informe preliminar

años. Este ajuste no se especificó en la primera versión del plan de análisis estadístico, pero se agregó una vez que se hizo evidente el desequilibrio en la edad (un factor pronóstico clave). Los resultados con y sin ajuste de edad se proporcionan y muestran que no altera materialmente las conclusiones.

Las estimaciones de las tasas y tasas de riesgo se muestran con intervalos de confianza del 95%. Todos los valores p son de 2 lados y todos los análisis se realizaron de acuerdo con el principio de intención de tratar. El equipo de estudio posee la base de datos completa que recopiló los datos de los sitios de estudio y realizó los análisis en el Departamento de Salud de la Población de Nuffield, Universidad de Oxford.

### Tamaño de la muestra y decisión de suspender la inscripción

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 de COVID-19. A medida que avanzaba el ensayo, el Comité Directivo del ensayo, cegado a los resultados de las comparaciones de tratamiento del estudio, formuló la opinión de que, si la mortalidad a los 28 días era del 20%, entonces una comparación de al menos 2000 pacientes asignados al medicamento activo y 4000 a la atención habitual solo produciría al menos un 90% de potencia a  $P = 0.01$  de dos lados para detectar una diferencia absoluta clínicamente relevante de 4 puntos porcentuales entre los dos grupos (una reducción proporcional de un quinto). En consecuencia, el 8 de junio de 2020, el Comité Directivo cerró el reclutamiento para el brazo de dexametasona ya que la inscripción superó los 2000 pacientes.

## RESULTADOS

### Pacientes

De los 11.320 pacientes asignados al azar entre el 19 de marzo y el 8 de junio, 9355 (83%) fueron elegibles para ser asignados al azar a dexametasona (es decir, la dexametasona estaba disponible en el hospital en ese momento y el paciente no tenía indicaciones conocidas o contraindicación para la dexametasona). De

## Dexametasona para COVID-19 - Informe preliminar

estos, 2104 se asignaron al azar a dexametasona y 4321 se asignaron al azar a la atención habitual (Figura S1), y el resto se asignó al azar a uno de los otros brazos de tratamiento. La edad media de los participantes del estudio en esta comparación fue de 66,1 años (Tabla 1) y el 36% de los pacientes eran mujeres. Una historia de diabetes estaba presente en el 24% de los pacientes, enfermedad cardíaca en el 27% y enfermedad pulmonar crónica en el 21%, con 56% con al menos una comorbilidad importante registrada. En este análisis, el 82% de los pacientes tenían infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio, con el resultado actualmente esperado por el 9%. En la aleatorización, el 16% recibía ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea, el 60% recibía oxígeno solo (con o sin ventilación no invasiva) y el 24% no recibía ninguna.

La información de seguimiento fue completa para 6119 (95%) de los pacientes asignados al azar. De los asignados a dexametasona, el 95% recibió al menos 1 dosis (Tabla S1) y la mediana del número de días de tratamiento fue de 6 días. El 7% del grupo de atención habitual recibió dexametasona. El uso de azitromicina durante el período de seguimiento fue similar en ambos brazos (23% frente a 24%) y muy pocos pacientes recibieron antagonistas de hidroxiquina, lopinavir-ritonavir o interleucina-6 durante el seguimiento (Tabla S1). Remdesivir solo estuvo disponible para su uso en el Reino Unido bajo el esquema de acceso de emergencia a medicamentos de la MHRA el 26 de mayo de 2020.

### Resultado primario

Significativamente menos pacientes asignados a dexametasona cumplieron con el resultado primario de mortalidad a los 28 días que en el grupo de atención habitual (454 de 2104 pacientes [21,6%] asignaron dexametasona frente a 1065 de 4321 pacientes [24,6%] asignaron atención habitual; relación de tasa, 0,83 ; Intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,74 a 0,92;  $P < 0,001$ ) (Figura 1A). En un análisis de subgrupos preespecificado por nivel de soporte respiratorio recibido en la aleatorización, hubo una tendencia significativa que mostró el mayor beneficio absoluto y proporcional entre aquellos pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva en la aleatorización (prueba de tendencia  $p < 0,001$ ) (Figura 2). La dexametasona redujo la mortalidad a los 28 días en un 35% en pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva (razón de tasa 0.65 [IC 95%

## Dexametasona para COVID-19 - Informe preliminar

0,51 a 0,82];  $p < 0.001$ ) y en un 20% en pacientes que reciben oxígeno sin ventilación mecánica invasiva (relación de frecuencia 0.80 [IC 95% 0.70 a 0.92];  $p = 0.002$ ) (Figura 1B-C). Sin embargo, no hubo evidencia de beneficio entre aquellos pacientes que no estaban recibiendo soporte respiratorio (razón de frecuencia 1.22 [IC 95% 0.93 a 1.61];  $p = 0.14$ ) (Figura 1D). Los análisis de sensibilidad sin ajuste de edad produjeron hallazgos similares (Tabla S2).

Los pacientes con ventilación mecánica invasiva al azar fueron en promedio 10 años más jóvenes que aquellos que no recibieron ningún soporte respiratorio y tuvieron síntomas antes de la aleatorización durante 7 días más (Tabla 1). La mortalidad a los 28 días en el grupo de atención habitual fue más alta en aquellos que estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva al azar (40.7%), intermedia en aquellos pacientes que recibieron solo oxígeno (25.0%) y más baja entre aquellos que no recibieron asistencia respiratoria en aleatorización (13.2%). En consecuencia, las mayores reducciones absolutas en la mortalidad a los 28 días se observaron en aquellos pacientes con ventilación mecánica invasiva.

Los pacientes con una mayor duración de los síntomas (que tenían más probabilidades de recibir ventilación mecánica invasiva al azar) tuvieron un mayor beneficio de mortalidad, de modo que la dexametasona se asoció con una reducción en la mortalidad de 28 días entre aquellos con síntomas durante más de 7 días pero no entre aquellos con inicio de síntomas más reciente (prueba de tendencia  $p < 0.001$ ) (Figura S2).

### Resultados secundarios

La asignación a la dexametasona se asoció con una menor duración de la hospitalización que la atención habitual (mediana de 12 días frente a 13 días) y una mayor probabilidad de alta dentro de los 28 días (razón de tasas 1.11 [IC 95% 1.04 a 1.19];  $p = 0.002$ ) (Tabla 2) con el mayor efecto observado entre aquellos que reciben ventilación mecánica invasiva al inicio del estudio (prueba de tendencia  $p = 0.002$ ) (Figura S3a).

Entre aquellos que no reciben ventilación mecánica invasiva al inicio del estudio, el número de pacientes que progresan al resultado secundario compuesto preespecificado de mecánica invasiva  
la ventilación o muerte fue menor entre los asignados a dexametasona (razón de riesgo 0.91 [IC 95%

## Dexametasona para COVID-19 - Informe preliminar

0,82 a 1,00];  $p = 0.049$ ) (Tabla 2) pero con efectos significativamente mayores entre los pacientes que reciben oxígeno al azar (prueba de tendencia  $p = 0.008$ ) (Figura S3b).

### Resultados clínicos subsidiarios

El riesgo de progresión a ventilación mecánica invasiva fue menor entre los asignados de dexametasona frente a la atención habitual (cociente de riesgos 0,76 [IC 95%: 0,61 a 0,96];  $p = 0,021$ ) (Tabla 2). Los análisis preliminares indican que no existe un riesgo excesivo de ninguna causa de muerte en particular (en particular, no hubo exceso de muertes debido a una infección no COVID). Se están preparando análisis más detallados de la mortalidad por causas específicas, la necesidad de diálisis renal o hemofiltración y la duración de la ventilación.

### DISCUSIÓN

Estos resultados preliminares muestran que la dexametasona 6mg por día por hasta 10 días reduce la mortalidad a 28 días en pacientes con COVID-19 que reciben ventilación mecánica invasiva en un tercio, y en un quinto en pacientes que reciben oxígeno sin ventilación mecánica invasiva. Del mismo modo, el beneficio fue más claro en pacientes tratados más de 7 días después del inicio del tratamiento, cuando es probable que el daño pulmonar inflamatorio haya sido más común. Sin embargo, no se demostró ningún beneficio en pacientes hospitalizados con COVID-19 que no recibían asistencia respiratoria y los resultados son consistentes con posibles daños en este grupo.

RECOVERY es un ensayo de plataforma adaptativa controlado, grande, pragmático, aleatorizado, diseñado para proporcionar una evaluación rápida y sólida del impacto de los posibles tratamientos disponibles para COVID-19 en la mortalidad a los 28 días. Alrededor del 15% de todos los pacientes hospitalizados en el Reino Unido con COVID-19 se inscribieron en el ensayo y la tasa de mortalidad del brazo de control es consistente con la tasa general de letalidad de casos hospitalizados en el Reino Unido.<sup>77</sup> Solo se recopilaron datos esenciales en los sitios hospitalarios con información adicional (incluida la mortalidad a largo plazo) determinada mediante el enlace con las fuentes de datos de rutina. No recopilamos información sobre parámetros fisiológicos, de laboratorio o virológicos. los

## Dexametasona para COVID-19 - Informe preliminar

El protocolo combina los métodos de ensayos grandes y simples de tratamientos para el infarto agudo de miocardio en la década de 1980 con las oportunidades que brinda la atención médica digital en la década de 2020.<sup>23-25</sup> Ha progresado a una velocidad sin precedentes, como es esencial para los estudios durante las epidemias.<sup>26</sup> Estos resultados preliminares para la dexametasona se anunciaron el 16 de junio de 2020, solo 98 días después de la primera redacción del protocolo, y se adoptaron en la práctica del Reino Unido más tarde el mismo día.<sup>27</sup>

Los corticosteroides se han utilizado ampliamente en síndromes estrechamente relacionados con COVID-19, incluidos el SARS, el MERS, la influenza grave y la neumonía adquirida en la comunidad. Sin embargo, la evidencia para apoyar o desalentar el uso de corticosteroides en estas afecciones ha sido muy débil debido a la falta de ensayos controlados aleatorios con suficiente potencia.<sup>28-31</sup> Además, la base de evidencia ha sufrido de heterogeneidad en las dosis de corticosteroides, condiciones médicas y gravedad de la enfermedad estudiada. Es probable que el efecto beneficioso de los corticosteroides en las infecciones respiratorias virales graves dependa del uso de la dosis correcta, en el momento correcto, en el paciente correcto. Las dosis altas pueden ser más dañinas que útiles, al igual que el tratamiento con corticosteroides administrado en un momento en que el control de la replicación viral es primordial y la inflamación es mínima. Se ha observado un aclaramiento más lento del ARN viral en pacientes con SARS, MERS e influenza tratados con corticosteroides sistémicos, pero se desconoce su importancia clínica.<sup>29,32,33</sup> A diferencia del SARS, donde la replicación viral alcanza su punto máximo en la segunda semana de enfermedad,<sup>34</sup> La eliminación viral máxima en COVID-19 parece ser más alta temprano en la enfermedad y disminuye a partir de entonces.<sup>35-38</sup>

El mayor beneficio de mortalidad de la dexametasona en pacientes con COVID-19 que requirieron asistencia respiratoria, y entre los reclutados después de la primera semana de su enfermedad, sugiere que en esta etapa la enfermedad está dominada por la inmunopatología, con la replicación activa del virus desempeñando un papel secundario. También es posible que haya un efecto a través de la unión al receptor de mineralocorticoides en el contexto de la desregulación inducida por el SARS-CoV-2 del sistema renina-angiotensina.<sup>39</sup> Esto advertiría contra la extrapolación del efecto de la dexametasona en pacientes con COVID-19 a pacientes con otras enfermedades respiratorias virales que tienen una historia natural diferente.

## Dexametasona para COVID-19 - Informe preliminar

El ensayo RECUPERACIÓN proporciona pruebas claras de que el tratamiento con dexametasona 6 mg una vez al día durante un máximo de 10 días reduce la mortalidad a los 28 días en pacientes con COVID-19 que reciben asistencia respiratoria. En base a estos resultados, se evitaría 1 muerte mediante el tratamiento de alrededor de 8 pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva o alrededor de 25 pacientes que requieren oxígeno (que, en el Reino Unido, se recomienda cuando las saturaciones de oxígeno en el aire ambiente son del 92-94%)<sup>40</sup> sin ventilación mecánica invasiva. No hubo beneficio (y la posibilidad de daño) entre los pacientes que no requirieron oxígeno. Antes de la finalización de este ensayo, muchas guías de tratamiento de COVID-19 han declarado que los corticosteroides están 'contraindicados' o 'no recomendados' en COVID-19.<sup>19</sup> Ahora deberían actualizarse, como ya sucedió en el Reino Unido.<sup>27</sup> La dexametasona proporciona un tratamiento efectivo para los pacientes más enfermos con COVID19 y, dado su bajo costo, su perfil de seguridad bien entendido y su amplia disponibilidad, es uno que puede usarse en todo el mundo.

## Dexametasona para COVID-19 - Informe preliminar

### Paternidad literaria

Este manuscrito fue preparado por el Comité de Redacción y revisado y aprobado por todos los miembros del Comité Directivo del ensayo. Los financiadores no tuvieron ningún papel en el análisis de los datos, la preparación y aprobación de este manuscrito, ni en la decisión de enviarlo para su publicación. El primer y último miembro del Comité de Redacción avalan los datos y análisis, y la fidelidad de este informe al protocolo de estudio y al plan de análisis de datos.

### Comité de Redacción (en nombre del Grupo Colaborativo de RECUPERACIÓN):

**Peter Horby FRCP**, <sup>una</sup>, **Wei Shen Lim FRCP**, <sup>si</sup>, **Jonathan Emberson PhD**, <sup>discos compactos</sup> **Marion Mafham MD**, <sup>c</sup>

**Jennifer Bell MSc**, <sup>c</sup> **Louise Linsell DPhil**, <sup>c</sup> **Natalie Staplin PhD**, <sup>discos compactos</sup> **Christopher Brightling FMedSci**, <sup>mi</sup> **Andrew**

**Ustianowski PhD**, <sup>F</sup> **Einas Elmahi MPhil**, <sup>gramo</sup> **Benjamin Prudon FRCP**, <sup>h</sup>

**Christopher Green DPhil**, <sup>yo</sup> **Timothy Felton PhD**, <sup>j</sup> **David Chadwick PhD**, <sup>x</sup> **Kanchan Rege FRCPATH**, <sup>i</sup> **Christopher Fegan MD**, <sup>metro</sup> **Lucy**

**C Chappell PhD**, <sup>norte</sup> **Saul N Faust FRCPCH**, <sup>o</sup> **Thomas Jaki PhD**, <sup>p, q</sup> **Katie Jeffery PhD**, <sup>r</sup> **Alan Montgomery PhD**, <sup>s</sup> **Kathryn Rowan**

**PhD**, <sup>t</sup> **Edmund Juszczak PhD**, <sup>c</sup> **J Kenneth Baillie MD PhD**, <sup>tu</sup> **Richard Haynes DM**, <sup>discos compactos†</sup> **Martin J Landray PhD**. <sup>c, d, v †</sup>

<sup>una</sup> Departamento de Medicina de Nuffield, Universidad de Oxford, Oxford, Reino Unido.

<sup>si</sup> Departamento de Medicina Respiratoria, Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham, Reino Unido

<sup>c</sup> Departamento de Salud de la Población de Nuffield, Universidad de Oxford, Oxford, Reino Unido

<sup>re</sup> Unidad de Investigación de Salud de la Población del MRC, Universidad de Oxford, Oxford, Reino Unido

<sup>mi</sup> Instituto de Salud Pulmonar, Centro de Investigación Biomédica NIHR de Leicester, Universidad de Leicester, Leicester, Reino

Unido

<sup>F</sup> Unidad Regional de Enfermedades Infecciosas, Hospital General del Norte de Manchester y Universidad de Manchester,

Manchester, Reino Unido

## Dexametasona para COVID-19 - Informe preliminar

g<sup>ramo</sup> Departamento de Investigación y Desarrollo, Hospital General de Northampton, Northampton, Reino Unido

h<sup>o</sup> Departamento de Medicina Respiratoria, North Tees & Hartlepool NHS Foundation Trust, Stockton-on-Tees,

Reino Unido

yo<sup>o</sup> University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust and Institute of Microbiology & Infection, University of

Birmingham, Birmingham, Reino Unido

;<sup>o</sup> Universidad de Manchester y Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester, Reino Unido

k<sup>o</sup> Centro de Infección Clínica, Hospital Universitario James Cook, Middlesbrough, Reino Unido

l<sup>o</sup> North West Anglia NHS Foundation Trust, Peterborough, Reino Unido

metro<sup>o</sup> Departamento de Investigación y Desarrollo, Cardiff y Vale University Health Board, Cardiff, Reino Unido

norte<sup>o</sup> School of Life Course Sciences, King's College London, Londres, Reino Unido

o<sup>o</sup> Centro de Investigación Clínica y Centro de Investigación Biomédica NIHR Southampton, Fundación del Hospital Universitario

Southampton NHS Foundation Trust y Universidad de Southampton, Southampton, Reino Unido

pages<sup>o</sup> Departamento de Matemáticas y Estadística, Universidad de Lancaster, Lancaster, Reino Unido.

q<sup>o</sup> Unidad de Bioestadística del MRC, Universidad de Cambridge, Cambridge, Reino Unido

r<sup>o</sup> Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, Reino Unido

s<sup>o</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Nottingham, Nottingham, Reino Unido.

l<sup>o</sup> Centro Nacional de Auditoría e Investigación de Cuidados Intensivos, Londres, Reino Unido

tu<sup>o</sup> Instituto Roslin, Universidad de Edimburgo, Edimburgo, Reino Unido

v<sup>o</sup> NIHR Oxford Biomedical Research Centre, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, Reino Unido

\*<sup>o</sup> † contribución igual

## Dexametasona para COVID-19 - Informe preliminar

### Comité de monitoreo de datos

Peter Sandercock, Janet Darbyshire, David DeMets, Robert Fowler, David Lalloo, Ian Roberts, Janet Wittes.

### Agradecimientos

Nos gustaría agradecer a los miles de médicos, enfermeras, farmacéuticos, otros profesionales de la salud aliados y administradores de investigación en 176 organizaciones hospitalarias del NHS en todo el Reino Unido, con el apoyo del personal de la Red de Investigación Clínica de NIHR, Digitales de NHS, Salud Pública Inglaterra, Departamento de Salud y Asistencia Social, Centro Nacional de Auditoría e Investigación de Cuidados Intensivos, Salud Pública de Escocia, Servicio de Registros Nacionales de Escocia, Enlace de Información Anónima Segura (SAIL) en la Universidad de Swansea y el NHS en Inglaterra, Escocia, Gales e Irlanda del norte. Nos gustaría agradecer especialmente a los miembros del Comité de Monitoreo de Datos independiente. Pero, sobre todo, nos gustaría agradecer a los miles de pacientes que participaron en este estudio.

### Fondos

El ensayo RECUPERACIÓN cuenta con el respaldo de una subvención a la Universidad de Oxford del Instituto Nacional de Investigación e Innovación / Investigación Nacional de la Salud (NIHR) del Reino Unido (Referencia de subvención: MC\_PC\_19056) y con fondos básicos proporcionados por el Centro de Investigación Biomédica de NIHR Oxford, Wellcome, el Proyecto de ley y Melinda Gates Foundation, el Departamento de Desarrollo Internacional, Health Data Research UK, la Unidad de Investigación de Salud de Población del Consejo de Investigación Médica, la Unidad de Protección de la Salud de NIHR en Infecciones Emergentes y Zoonóticas, y la Financiación de Apoyo de la Unidad de Ensayos Clínicos de NIHR. WSL cuenta con el respaldo de fondos básicos proporcionados por el Centro de Investigación Biomédica de NIHR Nottingham. TJ recibió fondos del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido (MC\_UU\_0002 / 14). Este reporte

## Dexametasona para COVID-19 - Informe preliminar

es una investigación independiente que surge en parte de la Beca de Investigación Senior del Profesor Jaki

(NIHRSRF-2015-08-001) apoyada por el Instituto Nacional de Investigación en Salud.

Las opiniones expresadas en esta publicación son las de los autores y no necesariamente las del NHS, el Instituto

Nacional de Investigación en Salud o el Departamento de Salud y Atención Social (DHCS).

### **Conflictos de interés**

Los autores no tienen conflictos de interés o relaciones financieras relevantes para el trabajo presentado a revelar. No se entregó ninguna forma de pago a nadie para producir el manuscrito. Todos los autores han completado y enviado el Formulario ICMJE para la divulgación de posibles conflictos de intereses. El Departamento de Salud de la Población de Nuffield de la Universidad de Oxford tiene una política de personal de no aceptar honorarios o honorarios de consultoría directa o indirectamente de la industria (ver

<https://www.ndph.ox.ac.uk/files/about/ndph-independence-of-research-policy-jun-20.pdf> )

## Dexametasona para COVID-19 - Informe preliminar

### Referencias

- 1) Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. Un nuevo coronavirus de pacientes con neumonía en China, 2019. *N Engl J Med* 2020
2. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimaciones de la gravedad de la enfermedad por coronavirus 2019: un análisis basado en modelos. *Lancet Infect Dis* 2020; **20** ( 6): 669-77.
- 3) Zhou F, Yu T, Du R y col. Curso clínico y factores de riesgo de mortalidad de pacientes hospitalizados adultos con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio de cohorte retrospectivo. *Lanceta* 2020; **395** ( 10229): 1054-62.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Características epidemiológicas y clínicas de 99 casos de neumonía por coronavirus novedosa de 2019 en Wuhan, China: un estudio descriptivo. *Lanceta* 2020
5. Cao J, Tu WJ, Cheng W, et al. Características clínicas y resultados a corto plazo de 102 pacientes con enfermedad del virus de la corona 2019 en Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020
6. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Predictores clínicos de mortalidad por COVID-19 basados en un análisis de datos de 150 pacientes de Wuhan, China. *Cuidados Intensivos Med* 2020
7. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Características de 20 133 pacientes del Reino Unido en el hospital con covid-19 utilizando el Protocolo de Caracterización Clínica ISARIC de la OMS: estudio prospectivo observacional de cohorte. *Bmj* 2020; **369**: m1985.
8. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, y col. Remdesivir para el tratamiento de Covid-19 - Informe preliminar. *N Engl J Med* 2020
9. Dolnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, et al. Evidencia patológica de fenómenos trombóticos pulmonares en COVID-19 grave. *J Thromb Haemost* 2020
10. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, y col. Hallazgos pulmonares post mortem en una serie de casos de COVID-19 del norte de Italia: un estudio descriptivo de dos centros. *Lancet Infect Dis* 2020
11. de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, et al. El desenlace fatal de la influenza humana A (H5N1) está asociado con una alta carga viral e hipercitoquinia. *Nat Med* 2006; **12** ( 10): 1203-7.
12. Cameron MJ, Ran L, Xu L, et al. Los eventos inmunopatológicos mediados por interferón se asocian con respuestas inmunitarias innatas y adaptativas atípicas en pacientes con síndrome respiratorio agudo severo. *J Virol* 2007; **81** ( 16): 8692-706.
13. Wong CK, Lam CW, Wu AK, et al. Citoquinas y quimiocinas inflamatorias en plasma en el síndrome respiratorio agudo severo. *Clin Exp Immunol* 2004; **136** ( 1): 95-103.
14. Baillie JK, Digard P. Influenza: ¿es hora de atacar al anfitrión? *N Engl J Med* 2013; **369** ( 2): 191-3.
15. Huang C, Wang Y, Li X y col. Características clínicas de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China. *Lanceta* 2020
16. Moore JB, junio CH. Síndrome de liberación de citocinas en COVID-19 grave. *Ciencias* 2020; **368** ( 6490): 473-4.
17. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. Sobre el uso de corticosteroides para la neumonía 2019-nCoV. *Lanceta* 2020; **395** ( 10225): 683-4.
18. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. La evidencia clínica no respalda el tratamiento con corticosteroides para la lesión pulmonar 2019-nCoV. *Lanceta* 2020; **395** ( 10223): 473-5.
19. Dagens A, Sigfrid L, Cai E, y col. Alcance, calidad e inclusión de las guías clínicas producidas temprano en la pandemia de covid-19: revisión rápida. *Bmj* 2020; **369**: m1936.
20. Zhao JP, Hu Y, Du RH, et al. [Consenso de expertos sobre el uso de corticosteroides en pacientes con neumonía 2019-nCoV]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; **43** ( 3): 183-4.
21. Wang D, Hu B, Hu C, y col. Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados con neumonía infectada con coronavirus novela 2019 en Wuhan, China. *Jamaica* 2020
22. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, y col. Hallazgos clínicos en un grupo de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 (SARS-Cov-2) fuera de Wuhan, China: series de casos retrospectivos. *BMJ* 2020; **368**: m606.
23. Yusuf S, Collins R, Peto R. ¿Por qué necesitamos algunos ensayos aleatorios grandes y simples? *Stat Med* 1984; **3** ( 4): 409-22.

## Dexametasona para COVID-19 - Informe preliminar

24. Ensayo aleatorio de estreptoquinasa intravenosa, aspirina oral, ambos, o ninguno, entre 17.187 casos de sospecha de infarto agudo de miocardio: ISIS-2. Grupo Colaborativo ISIS-2 (Segundo Estudio Internacional de Supervivencia del Infarto). *Lanceta* 1988; **2** ( 8607): 349-60.
25. Collins R, Bowman L, Landray M, Peto R. La magia de la aleatorización versus el mito de la evidencia del mundo real. *N Engl J Med* 2020; **382** ( 7): 674-8.
26. Rojek AM, Horby PW. Modernización de la ciencia de la epidemia: posibilitando la investigación centrada en el paciente durante las epidemias. *BMC Med* 2016; **14** ( 1): 212.
27. NHS. Dexametasona en el tratamiento de COVID-19: Implementación y gestión del suministro para el tratamiento en hospitales. 2020  
<https://www.cas.mhra.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAlert.aspx?AlertID=103054>  
(consultado el 20 de junio de 2020).
28. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: revisión sistemática de los efectos del tratamiento. *PLoS Med* 2006; **3** ( 9): e343.
29. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Terapia con corticosteroides para pacientes críticos con síndrome respiratorio de Medio Oriente. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **197** ( 6): 757-67.
30. Lansbury LE, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Shen Lim W. Corticosteroides como terapia adyuvante en el tratamiento de la influenza: una revisión sistemática y metaanálisis Cochrane actualizados. *Crit Care Med* 2020; **48** ( 2): e98-e106.
31. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, et al. Terapia con corticosteroides para pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad: una revisión sistemática y un metanálisis. *Anales de medicina interna* 2015; **163** ( 7): 519-28.
32. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Efectos del tratamiento temprano con corticosteroides sobre las concentraciones plasmáticas de ARN del coronavirus asociadas al SARS en pacientes adultos. *J Clin Virol* 2004; **31** ( 4): 304-9.
33. Lee N, Chan PK, Hui DS, et al. Cargas virales y duración de la eliminación del virus en pacientes adultos hospitalizados con influenza. *J Infect Dis* 2009; **200** ( 4): 492-500.
34. Cheng PK, Wong DA, Tong LK, y col. Patrones de eliminación viral del coronavirus en pacientes con probable síndrome respiratorio agudo severo. *Lanceta* 2004; **363** ( 9422): 1699-700.
35. Para KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Perfiles temporales de carga viral en muestras de saliva orofaríngea posterior y respuestas de anticuerpos en suero durante la infección por SARS-CoV-2: un estudio observacional de cohorte. *Lancet Infect Dis* 2020; **20** ( 5): 565-74.
36. Zhou R, Li F, Chen F y col. Dinámica viral en pacientes asintomáticos con COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020; **96**: 288-90.
37. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Dinámica temporal en la eliminación viral y la transmisibilidad de COVID-19. *Nat Med* 2020; **26** ( 5): 672-5.
38. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Evaluación virológica de pacientes hospitalizados con COVID-2019. *Naturaleza* 2020; **581** ( 7809): 465-9.
39. Liaudet L, Szabo C. El bloqueo del receptor de mineralocorticoides con espironolactona puede tener una amplia gama de acciones terapéuticas en la enfermedad grave por COVID-19. *Cuidado crítico* 2020; **24** ( 1): 318.
40. NHS. Guía clínica para el uso óptimo de la terapia de oxígeno durante la pandemia de coronavirus. 2020  
<https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/04/C0256-specialty-guide-oxygen-therapy-and-coronavirus-9-april-2020.pdf> .

## Dexametasona para COVID-19 - Informe preliminar

### Tabla y figuras

#### Tabla 1: Características basales por asignación aleatoria y nivel de soporte respiratorio recibido

Los resultados son recuento (%), media  $\pm$  desviación estándar o mediana (rango intercuartil). \* Incluye 6 mujeres embarazadas. † Los resultados de la prueba de SARS-Cov-2 se capturan en el formulario de seguimiento, por lo que actualmente se desconocen para algunos pacientes. Hubo una diferencia significativa ( $2p = 0.008$ ) en la edad media de 1.1 años entre los dexametasona asignados aleatoriamente y los cuidados habituales asignados aleatoriamente, pero no hubo diferencias significativas entre estos grupos en ninguna otra característica inicial. El grupo de 'solo oxígeno' incluye ventilación no invasiva.

#### Tabla 2: Efecto de la asignación a dexametasona en los resultados principales del estudio

RR = Ratio de frecuencia para los resultados de mortalidad a los 28 días y alta hospitalaria, y razón de riesgo para el resultado de recibir ventilación mecánica invasiva o muerte (y sus subcomponentes). Las estimaciones del RR y su intervalo de confianza del 95% se ajustan por edad en tres categorías (<70 años, 70-79 años y 80 años o más). \* Los análisis excluyen aquellos con ventilación mecánica invasiva en la aleatorización.

#### Figura 1: mortalidad a los 28 días en todos los pacientes (panel a) y por separado según el nivel de soporte respiratorio recibido al azar (paneles bd)

RR = razón de tasa ajustada por edad. CI = intervalo de confianza. El grupo de 'solo oxígeno' incluye ventilación no invasiva. Nota: en el comunicado de prensa del ensayo RECUPERACIÓN del 16 de junio de 2020, los efectos en los subgrupos del nivel de soporte respiratorio recibido se mostraron con IC del 99%, no IC del 95% como se indicó inadvertidamente. La proporción de tasa ajustada por edad y los intervalos de confianza del 99% permanecen

## Dexametasona para COVID-19 - Informe preliminar

sin cambios en este análisis: no se requiere oxígeno, RR 1,22 (IC del 99%: 0,86 a 1,75); solo oxígeno, RR 0,80 (99% CI 0,67-0,96); ventilación mecánica invasiva, RR 0,65 (99% CI 0,48-0,88).

### **Figura 2: Efecto de la asignación a dexametasona en la mortalidad a los 28 días por nivel de soporte respiratorio recibido en la aleatorización**

RR = razón de tasa ajustada por edad. CI = intervalo de confianza. Las estimaciones de RR específicas de subgrupo se representan mediante cuadrados (con áreas de los cuadrados proporcionales a la cantidad de información estadística) y las líneas horizontales a través de ellas corresponden a los intervalos de confianza del 95%. El grupo de 'solo oxígeno' incluye ventilación no invasiva. Nota: en el comunicado de prensa del ensayo RECUPERACIÓN del 16 de junio de 2020, los efectos en los subgrupos del nivel de soporte respiratorio recibido se mostraron con IC del 99%, no IC del 95% como se indicó inadvertidamente. La razón de tasa ajustada por edad y los intervalos de confianza del 99% permanecen sin cambios en este análisis: no se requiere oxígeno, RR 1,22 (IC del 99%

0,86 -1,75); solo oxígeno, RR 0,80 (99% CI 0,67-0,96); ventilación mecánica invasiva, RR 0,65 (99% CI 0,48-0,88).

**Tabla 1: Características basales por asignación aleatoria y nivel de soporte respiratorio recibido**

	Asignación de tratamiento		Apoyo respiratorio recibido		
			una $\dagger$ randomización norte		
	Dexametasona (n = 2104)	Atención habitual (n = 4321)	Sin oxígeno recibido (n = 1535)	Solo (n = 3883)	Ventilación mecánica invasiva (n = 1007)
Años de edad	66,9 (15,4)	65,8 (15,8)	69,3 (17,6)	66,7 (15,3)	59,0 (11,5)
<70	1142 (54%)	2506 (58%)	660 (43%)	2149 (55%)	839 (83%)
≥ 70 a <80	467 (22%)	860 (20%)	338 (22%)	837 (22%)	152 (15%)
≥ 80	495 (24%)	955 (22%)	537 (35%)	897 (23%)	16 (2%)
Sexo					
Masculino	1338 (64%)	2750 (64%)	892 (58%)	2462 (63%)	734 (73%)
Hembra*	766 (36%)	1571 (36%)	643 (42%)	1421 (37%)	273 (27%)
Número de días desde el inicio de los síntomas	8 (5-13)	9 (5-13)	6 (3-10)	9 (5-12)	13 (8-18)
Apoyo respiratorio recibido					
No recibió oxígeno	501 (24%)	1034 (24%)	1535 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Solo oxígeno	1279 (61%)	2604 (60%)	0 (0%)	3883 (100%)	0 (0%)
Ventilación mecánica invasiva	324 (15%)	683 (16%)	0 (0%)	0 (0%)	1007 (100%)
Enfermedades previas					
Diabetes	521 (25%)	1025 (24%)	342 (22%)	950 (24%)	254 (25%)
Cardiopatía	586 (28%)	1171 (27%)	519 (34%)	1074 (28%)	164 (16%)
Enfermedad pulmonar crónica	415 (20%)	931 (22%)	351 (23%)	883 (23%)	112 (11%)
Tuberculosis	6 (<0,5%)	19 (<0,5%)	8 (1%)	11 (<0,5%)	6 (1%)
VIH	12 (1%)	20 (<0,5%)	5 (<0,5%)	21 (1%)	6 (1%)
Enfermedad hepática severa	37 (2%)	82 (2%)	32 (2%)	72 (2%)	15 (1%)
Insuficiencia renal grave	167 (8%)	358 (8%)	120 (8%)	253 (7%)	152 (15%)
Cualquiera de los anteriores	1174 (56%)	2417 (56%)	911 (59%)	2175 (56%)	505 (50%)
Resultado de la prueba SARS-Cov-2					
Positivo	1702 (81%)	3553 (82%)	1198 (78%)	3144 (81%)	913 (91%)
Negativo	213 (10%)	397 (9%)	182 (12%)	398 (10%)	30 (3%)
Resultado de la prueba aún no conocido †	189 (9%)	371 (9%)	155 (10%)	341 (9%)	64 (6%)

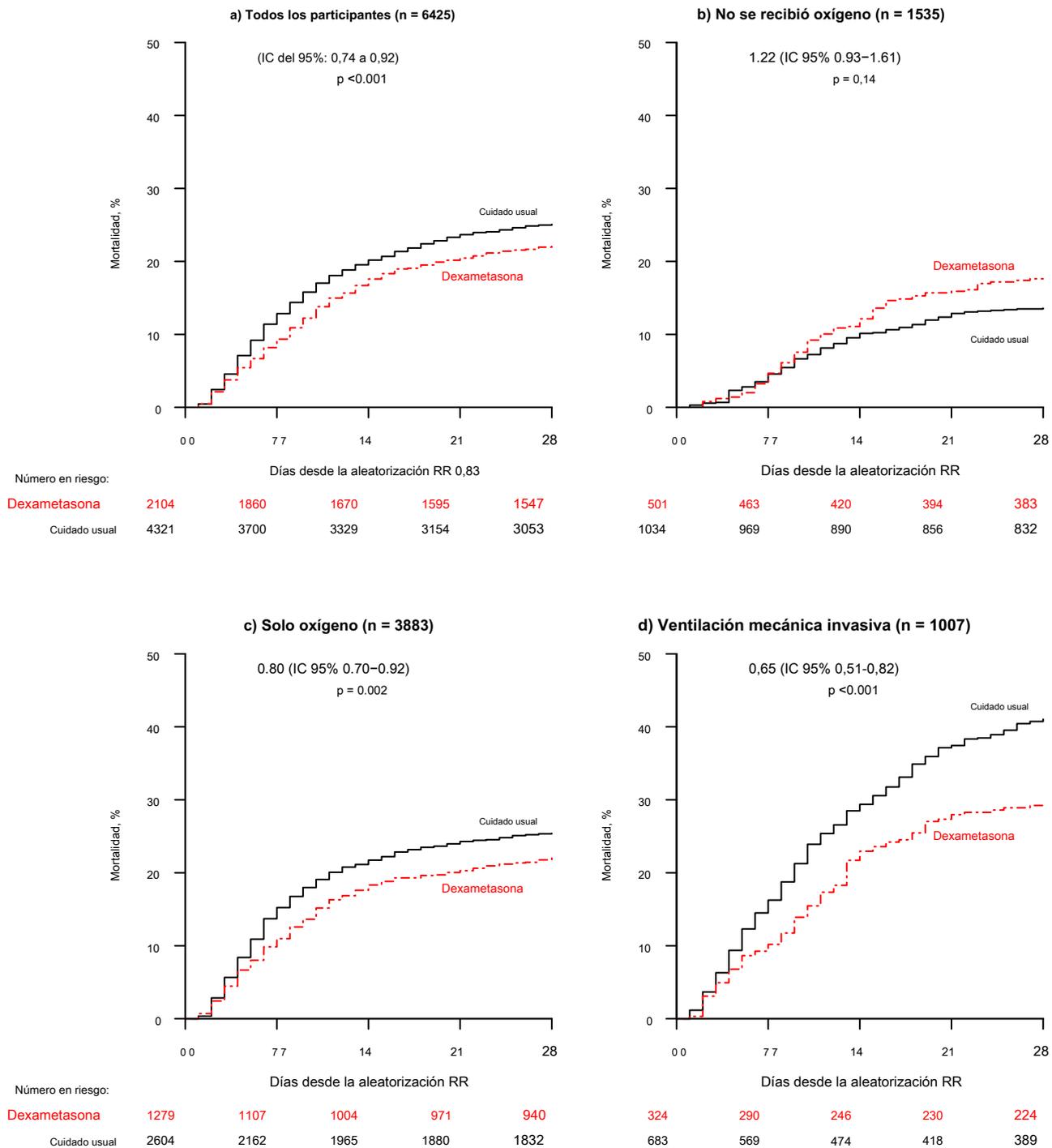
Los resultados son recuento (%), media  $\pm$  desviación estándar o mediana (rango intercuartil). \* Incluye 6 mujeres embarazadas. † Los resultados de la prueba de SARS-Cov-2 se capturan en el formulario de seguimiento, por lo que actualmente algunos son desconocidos. Hubo una diferencia significativa ( $2p = 0.008$ ) en la edad media entre los que recibieron dexametasona y los que recibieron la atención habitual, pero no hubo diferencias significativas entre estos grupos en ninguna otra característica inicial. El grupo de 'solo oxígeno' incluye ventilación no invasiva.

**Tabla 2: Efecto de la asignación a dexametasona en los resultados principales del estudio**

	Asignación de tratamiento		RR (IC 95%)	valor p
	Dexametasona (n = 2104)	Atención habitual (n = 4321)		
<b>Resultado primario:</b>				
Mortalidad a los 28 días	454 (21,6%)	1065 (24,6%)	0.83 (0.74-0.92)	<0.001
<b>Resultados secundarios:</b>				
Alta del hospital dentro de los 28 días	1360 (64,6%)	2639 (61,1%)	1.11 (1.04-1.19)	0.002
Recepción de ventilación mecánica invasiva o muerte *	425/1780 (23,9%)	939/3638 (25,8%)	0.91 (0.82-1.00)	0,049
Ventilación mecánica invasiva	92/1780 (5,2%)	258/3638 (7,1%)	0,76 (0,61-0,96)	0,021
Muerte	360/1780 (20,2%)	787/3638 (21,6%)	0.91 (0.82-1.01)	0,07

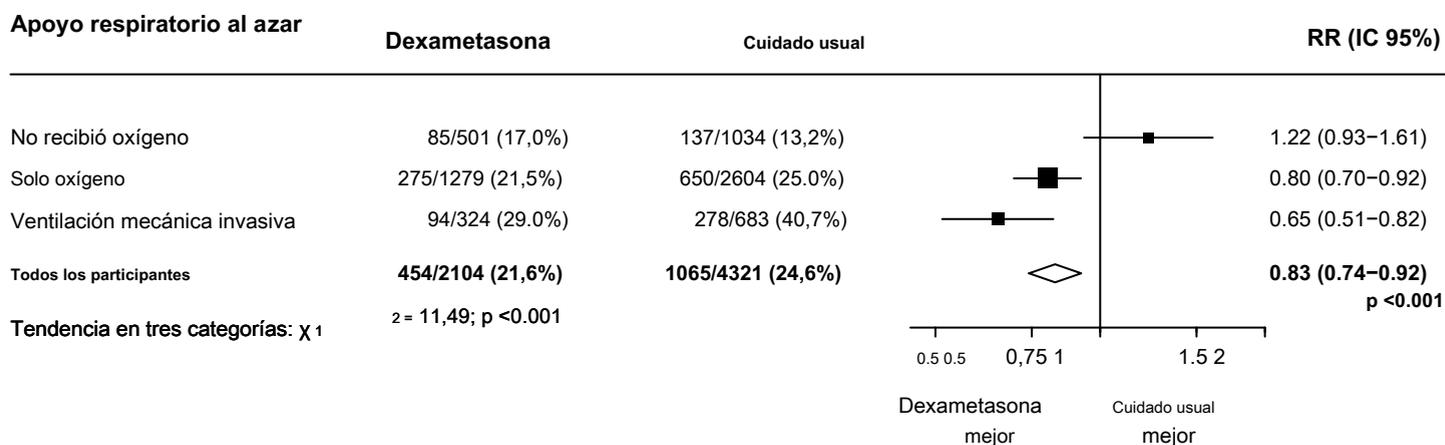
RR = Ratio de frecuencia para los resultados de mortalidad a los 28 días y alta hospitalaria, y razón de riesgo para el resultado de recibir ventilación mecánica invasiva o muerte (y sus subcomponentes). Las estimaciones del RR y su intervalo de confianza del 95% se ajustan por edad en tres categorías (<70 años, 70-79 años y 80 años o más). \* Los análisis excluyen aquellos con ventilación mecánica invasiva en la aleatorización.

**Figura 1: mortalidad a los 28 días en todos los pacientes (panel a) y por separado según el nivel de soporte respiratorio recibido en la aleatorización (paneles b – d)**



RR = razón de tasa ajustada por edad. CI = intervalo de confianza. El grupo 'solo oxígeno' incluye ventilación no invasiva. Nota: en el comunicado de prensa del ensayo RECUPERACIÓN del 16 de junio de 2020, los efectos en los subgrupos del nivel de soporte respiratorio recibido se mostraron con IC del 99%, no IC del 95% como se indicó inadvertidamente. La razón de tasa ajustada por edad y los intervalos de confianza del 99% permanecen sin cambios en este análisis: no se requiere oxígeno, RR 1,22 (IC del 99%: 0,86 a 1,75); solo oxígeno, RR 0,80 (99% CI 0,67-0,96); ventilación mecánica invasiva, RR 0,65 (99% CI 0,48-0,88).

**Figura 2: Efecto de la asignación a dexametasona en la mortalidad a los 28 días por nivel de soporte respiratorio recibido en la aleatorización**



RR = razón de tasa ajustada por edad. CI = intervalo de confianza. Las estimaciones de RR específicas de subgrupos se representan mediante cuadrados (con áreas de los cuadrados proporcionales a la cantidad de información estadística) y las líneas a través de ellas corresponden a los intervalos de confianza del 95%. El grupo 'solo oxígeno' incluye ventilación no invasiva. Nota: en el comunicado de prensa del ensayo RECUPERACIÓN del 16 de junio de 2020, los efectos en los subgrupos del nivel de soporte respiratorio recibido se mostraron con IC del 99%, no IC del 95% como se indicó inadvertidamente. La razón de tasa ajustada por edad y los intervalos de confianza del 99% permanecen sin cambios en este análisis: no se requiere oxígeno, RR 1,22 (IC del 99%: 0,86 a 1,75); solo oxígeno, RR 0,80 (99% CI 0,67-0,96); ventilación mecánica invasiva, RR 0,65 (99% CI 0,48-0,88).