

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

RECOVERY: Pacientes hospitalizados por Covid-19, con tratamiento estándar al que se añade o no dexametasona, en un gradiente de gravedad: sin oxígeno, con sólo oxígeno o con ventilación mecánica invasiva.

Horby P, Lim WS, Emberson JR, on behalf of the RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMoa2021436. doi:10.1056/NEJMoa2021436

Abreviaturas: **DE:** desviación estándar o típica; **Hosp:** hospitalización; **HR:** hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **IQR:** rango intercuartílico entre los percentiles 25 y 75; **NNT:** número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que si se trata con el control; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas).

NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%. Por ejemplo, si expresamos RR 0,99 (0,88-1,12), quiere decir RR 0,99 (IC 95%, 0,88-1,12).

INTRODUCCIÓN: La enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19) se asocia con daño pulmonar difuso. Los glucocorticoides pueden modular la lesión pulmonar mediada por la inflamación y, por lo tanto, reducir la progresión a insuficiencia respiratoria y muerte. El RECOVERY se ha diseñado e implementado para averiguar la relevancia clínica de los efectos.

OBJETIVO: Evaluar durante 28 días la reducción de la mortalidad al añadir o no dexametasona al tratamiento estándar de pacientes hospitalizados por Covid-19, en un gradiente de gravedad: sin oxígeno, con sólo oxígeno o con ventilación mecánica invasiva.

MÉTODOS: Ensayo clínico controlado aleatorizado con un diseño PROBE¹.

RESULTADOS: Se evaluaron 6.425 pacientes de 66 años (DE 16), hospitalizados por Covid-19, que fueron seguidos durante 28 días, tras ser asignados aleatoriamente 1:2 a Estándar + Dexametasona (2.104) o a Estándar (4.321).

Las características sociodemográficas y clínicas en el inicio (baseline) pueden consultarse en el **suplemento 1**, y la graduación GRADE de la validez de las evidencias en el **suplemento 2**.

Mortalidad por cualquier causa

1º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de dexametasona en:

1) **Toda la cohorte de participantes:** Hubo un 21,85% (19,97%-24,14%) de muertes en el grupo de Estándar + Dexametasona frente a un 25,7% en el grupo de Estándar; HR 0,83 (0,75-0,93); **NNT 26 (17 a 64) en 28 días**. Tras analizar el área bajo la curva de supervivencia se obtuvo una *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia (PtS)* de 0,75 días en un seguimiento de 28 días. La validez de la evidencia GRADE de este resultado es ALTA-MODERADA.

2) **Subgrupo que inició con Ventilación Mecánica Extracorpórea (ECMO):** Ocurrió un 28,97% (23,86%-35,14%) de muertes en el grupo de Estándar + Dexametasona frente a un 41,4% en el grupo de Estándar; HR 0,64 (0,51-0,81); **NNT 8 (6 a 16) en 28 días**. Tras analizar el área bajo la curva de supervivencia se obtuvo una *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia (PtS)* de 1,96 días en un seguimiento de 28 días. La validez de la evidencia GRADE de este resultado es MODERADA.

¹ **PROBE** (Prospective Randomized Open trial with Blinded Evaluation of outcomes): Abierto para los pacientes y los sanitarios que los atienden en el seguimiento, pero enmascarado para los que asignan los eventos.

3) **Subgrupo de inició sólo con Oxígeno:** Se produjo un 22,05% (19,65%-24,84%) de muertes en el grupo de Estándar + Dexametasona frente a un 26,2% en el grupo de Estándar; HR 0,82 (0,72-0,94); **NNT 24 (15 a 74) en 28 días**. Tras analizar el área bajo la curva de supervivencia se obtuvo una *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia (PtS)* de 0,83 días en un seguimiento de 28 días. La validez de la evidencia GRADE de este resultado es MODERADA.

2º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el **Subgrupo que inició sin Oxígeno:** pues hubo un 16,43% (12,82%-20,85%) de muertes frente a un 14%; HR 1,19 (0,91-1,55). La validez de la evidencia GRADE de este resultado es MODERADA.

Todos estos datos pueden verse en detalle en las **tablas nnt (con los NNT); tablas t (con los tres tiempos biográficos); y gráficos g (que cruzan los tres tiempos biográficos con los tres destinos del NNT).**

CONCLUSIONES del/la evaluador/a de la Oficina Eval Mtos: En pacientes de 66 años (DE 16), hospitalizados por Covid-19 (en un gradiente de gravedad: sin oxígeno, con sólo oxígeno o con ventilación mecánica invasiva), con tratamiento estándar al que se añade o no dexametasona oral o intravenosa, tras un seguimiento de 28 días:

Mortalidad

1º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de dexametasona en: a) **Toda la cohorte de participantes:** con un **NNT 26 (17 a 64) en 28 días**, y una *PtS* de 0,75 días en 28 días [validez Alta-Moderada]; b) **el Subgrupo que inició con Ventilación Mecánica Extracorpórea (ECMO):** con un **NNT 8 (6 a 16) en 28 días**, y una *PtS* de 1,96 días en 28 días [validez Moderada]; y c) **el Subgrupo de inició sólo con Oxígeno:** con un **NNT 24 (15 a 74) en 28 días**, y una *PtS* de 0,83 días en 28 días [validez Moderada].

2º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el **Subgrupo que inició sin Oxígeno** [validez Moderada].

Hoja de información al usuario (FACT BOX): Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios que no se manejan con los intervalos de confianza mostramos los resultados en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

Tabla nnt-1: Pacientes de 66 años (DE 16), hospitalizados por Covid-19, con tratamiento estándar al que se añade o no dexametasona oral o intravenosa, en un gradiente de gravedad: sin oxígeno, con sólo oxígeno o con ventilación mecánica invasiva.						Hoja información al usuario que no se maneja con los IC	
ECA RECOVERY, seguimiento 28 días	Tto Estándar + Dexametasona 7 días	Tto Estándar	Medidas del efecto, calculadas desde los HR ajustados obtenidos por los investigadores			Nº de pacientes con evento en 28 días por cada 100 tratados con:	
	% Eventos ajustados	% Eventos crudos	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%) en 28 días	NNT (IC 95%) en 28 días	Estándar + Dexametasona	Estándar

Motalidad

	$n_i = 2104$	$n_c = 4321$					
Toda la cohorte	21,85% (19,97%-24,14%)	25,7%	0,83 (0,75-0,93)	3,85% (1,56% a 5,73%)	26 (17 a 64)	22	26
	$n_i = 324$	$n_c = 683$					
Subgrupo de ventilación mecánica invasiva (ECMO)	28,97% (23,86%-35,14%)	41,40%	0,64 (0,51-0,81)	12,43% (6,26% a 17,54%)	8 (6 a 16)	29	41
	$n_i = 1279$	$n_c = 2604$					
Subgrupo de sólo Oxígeno	22,05% (19,65%-24,84%)	26,2%	0,82 (0,72-0,94)	4,15% (1,36% a 6,55%)	24 (15 a 74)	22	26
	$n_i = 501$	$n_c = 1034$					
Subgrupo SIN Oxígeno	16,43% (12,82%-20,85%)	14%	1,19 (0,91-1,55)	-2,43% (-6,85% a 1,18%)	-41 (85 a -15)	15	15

Abreviaturas: Hosp: hospitalización; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar el evento en 1 paciente más que si se trata con el control; RAR: reducción absoluta del riesgo.

Tabla nnt-2: Pacientes de 66 años (DE 16), hospitalizados por Covid-19, con tratamiento estándar al que se añade o no dexametasona oral o intravenosa, en un gradiente de gravedad: sin oxígeno, con sólo oxígeno o con ventilación mecánica invasiva.

ECA RECOVERY, seguimiento 28 días	Tto Estándar + Dexametasona 7 días	Tto Estándar	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas, en 28 días			
	% Eventos crudos	% Eventos crudos	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%) en 28 días	NNT (IC 95%) en 28 días	Potencia

Hoja información al usuario que no se maneja con los IC

Nº de pacientes con evento en 28 días por cada 100 tratados con:	
Estándar + Dexametasona	Estándar

Variables secundarias

Reciben el alta hospitalaria dentro del período de los 28 días	1413/2104 (67,16%)	2745/4321 (63,53%)	1,06 (1,02-1,1)	-3,63% (-6,11% a -1,18%)	-28 (-84 a -16)	81,55%
Tienen que recibir ventilación mecánica después de haber sido hospitalizados en el inicio sin ventilación mecánica (*)	102/1780 (5,73%)	285/3638 (7,83%)	0,73 (0,59-0,91)	2,1% (0,76% a 3,54%)	48 (28 a 132)	80,62%

67	64
6	8

(*) Se refiere a los pacientes que recibieron ventilación mecánica por empeoramiento, por lo que no se incluyen los 324 + 683 = 1007 pacientes que recibieron ventilación mecánica en el inicio tras ser aleatorizados.

Tabla t-1: Toda la Cohorte. Cálculo del "Tiempo medio de Supervivencia" (tS) por las áreas bajo las curvas

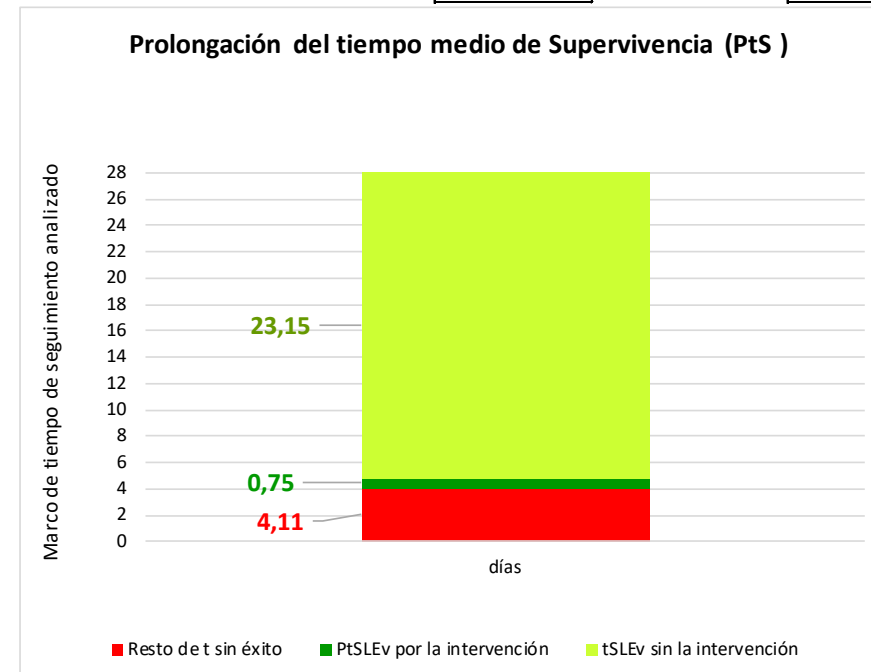
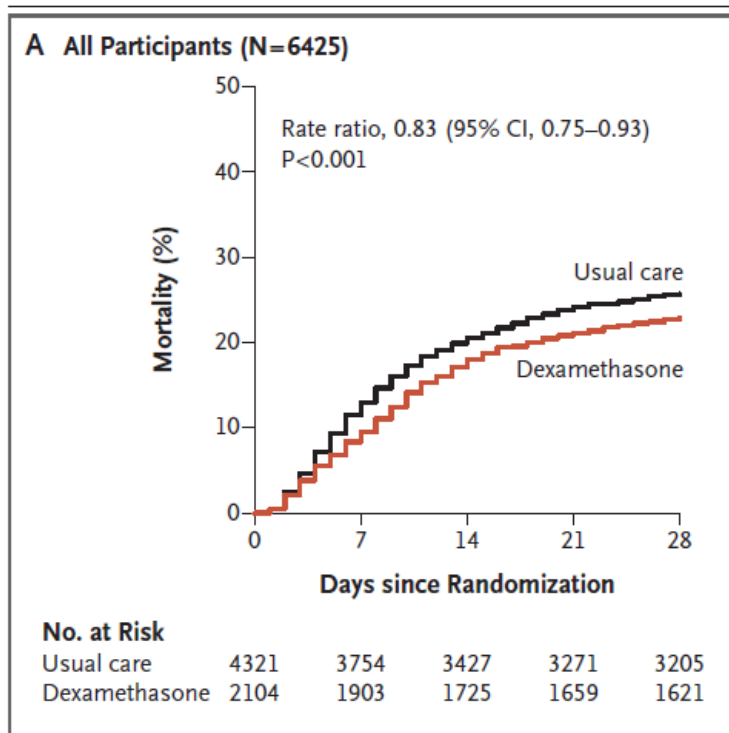
	Tto Estándar + Dexametasona 7 días, n= 2104	Tto Estándar= 4321		
En un área de: 28 días	Media t con Evento de Mortalidad, días	Media t con Evento de Mortalidad, días	Dif Medias = PtS, días	Dif Medias = PtS, horas

Subgrupo "TODA LA COHORTE COMPLETA de participantes"

Tiempos de supervivencia y mortalidad en 28 días	4,11	4,85	0,75	17,9
--	------	------	------	------

Abreviaturas: tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo medio de supervivencia.

	días		horas
Resto de t sin éxito	4,11	14,7%	99
PtSLEv por la intervención	0,75	2,7%	18
tSLEv sin la intervención	23,15	82,7%	556
	28,00		672



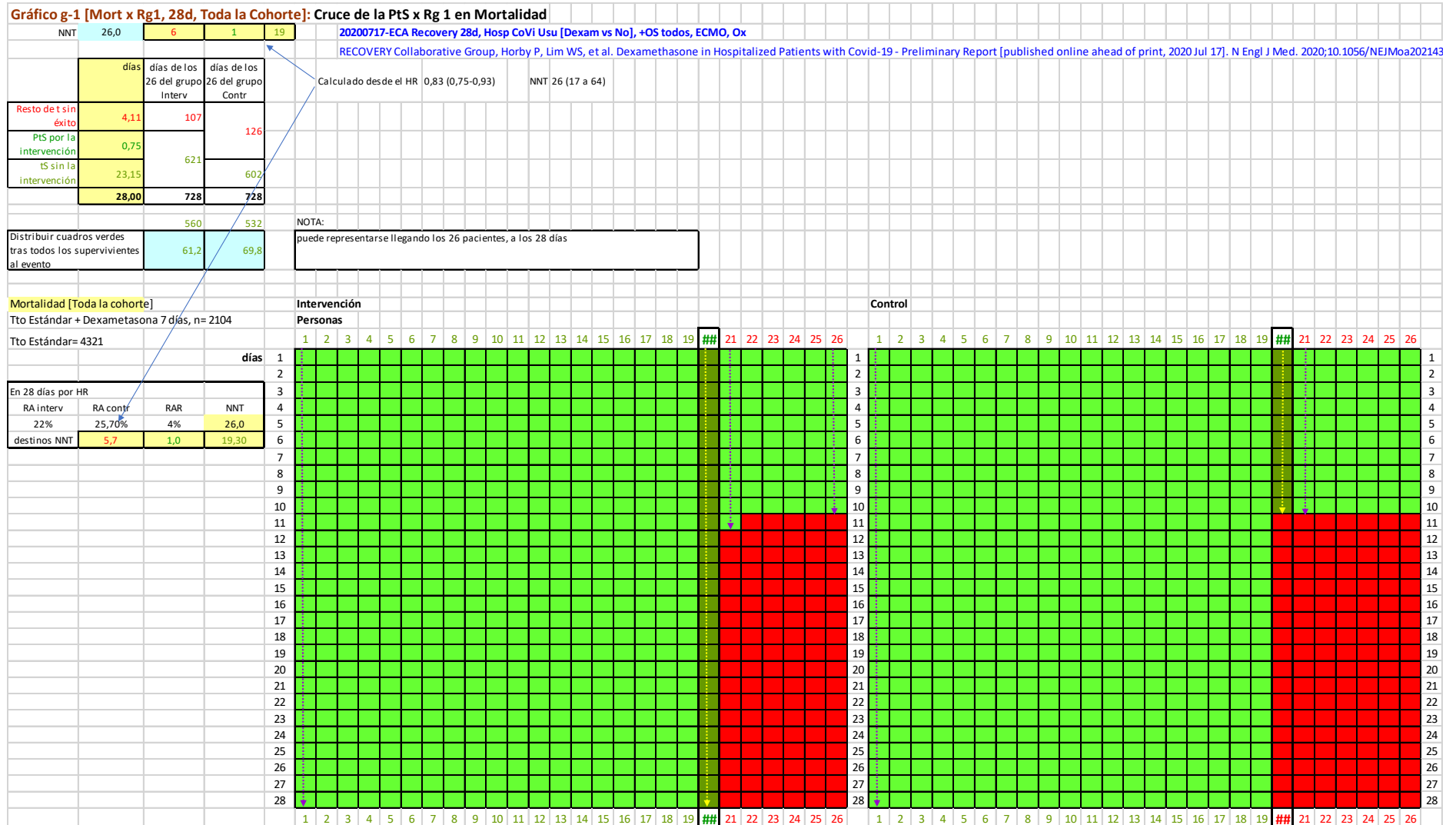


Tabla t-2: Subgrupo ECMO. Cálculo del "Tiempo medio de Supervivencia" (tS) por las áreas bajo las curvas

	Tto Estándar + Dexametasona 7 días, n= 324	Tto Estándar= 683		
En un área de: 28 días	Media t con Evento de Mortalidad, días	Media t con Evento de Mortalidad, días	Dif Medias = PtS, días	Dif Medias = PtS, horas

Subgrupo "CON RESPIRACIÓN MECÁNICA (ECMO) EN EL INICIO"

Tiempos de supervivencia y mortalidad en 28 días	5,16	7,12	1,96	47,0
--	------	------	------	------

Abreviaturas: tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo medio de supervivencia.

	días		horas
Resto de t sin éxito	5,16	18,4%	124
PtSLEv por la intervención	1,96	7,0%	47
tSLEv sin la intervención	20,88	74,6%	501
	28,00		672

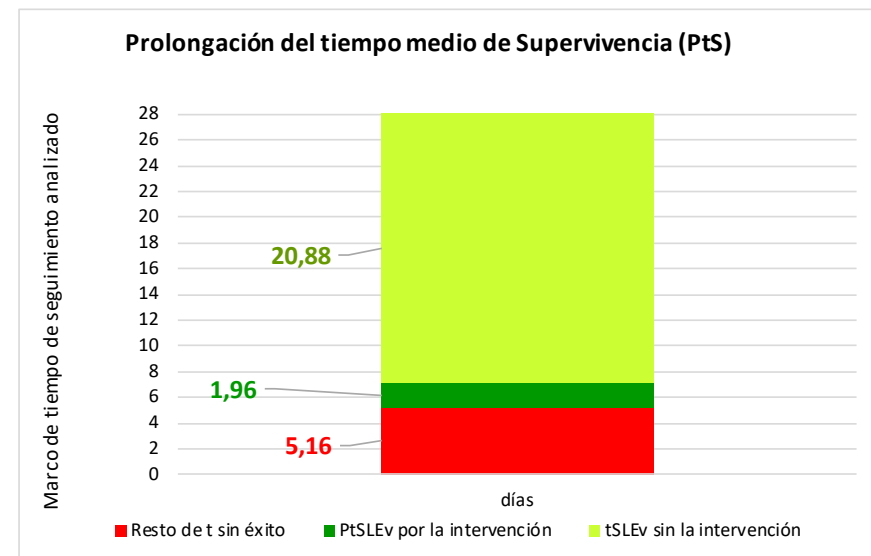
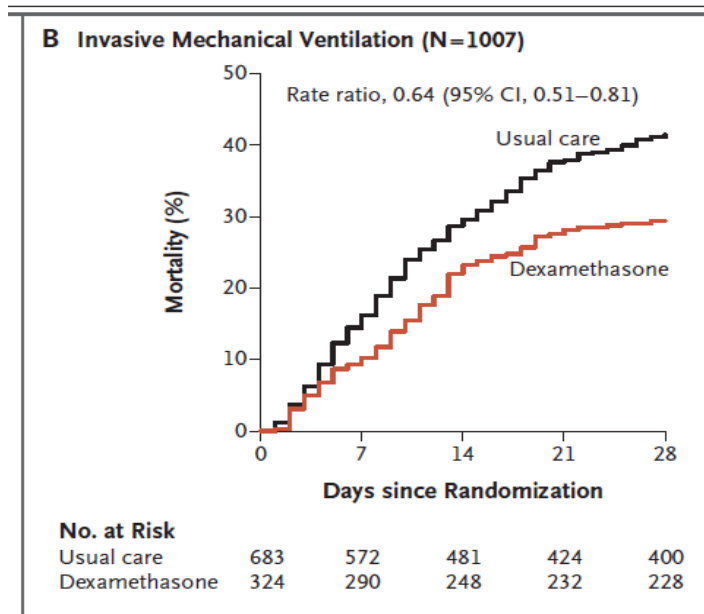




Tabla t-3: Subgrupo sólo Oxígeno. Cálculo del "Tiempo medio de Supervivencia" (tS) por las áreas bajo las curvas

	Tto Estándar + Dexametasona 7 días, n= 1279	Tto Estándar= 2604		
En un área de: 28 días	Media t con Evento de Mortalidad, días	Media t con Evento de Mortalidad, días	Dif Medias = PtS, días	Dif Medias = PtS, horas

Subgrupo "CON SÓLO OXÍGENO EN EL INICIO"

Tiempos de supervivencia y mortalidad en 28 días	4,31	5,16	0,85	20,3
--	------	------	------	------

Abreviaturas: tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo medio de supervivencia.

	días		horas
Resto de t sin éxito	4,31	15,4%	104
PtSLEv por la intervención	0,85	3,0%	20
tSLEv sin la intervención	22,84	81,6%	548
	28,00		672

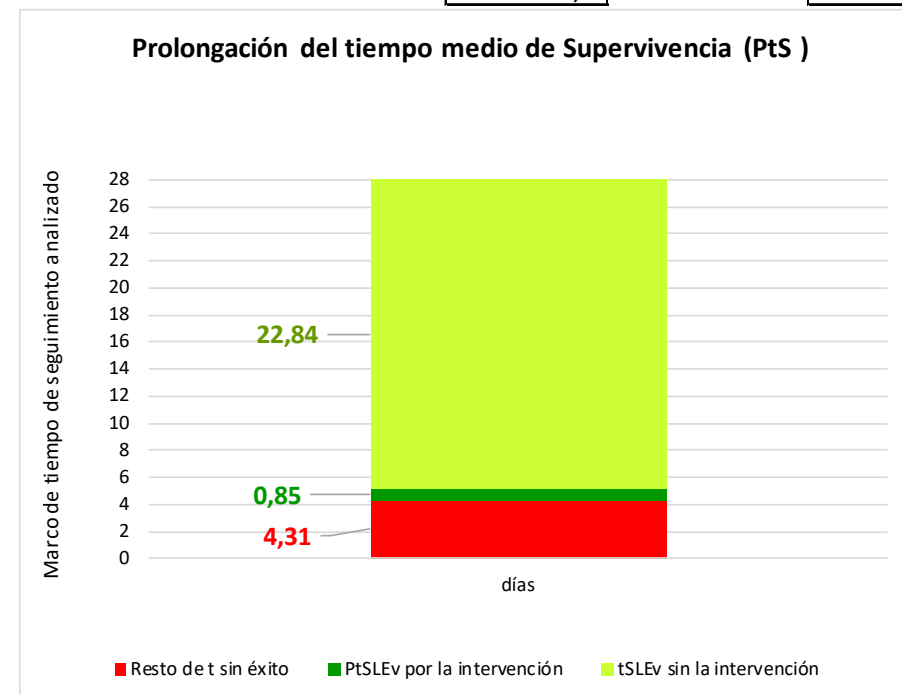
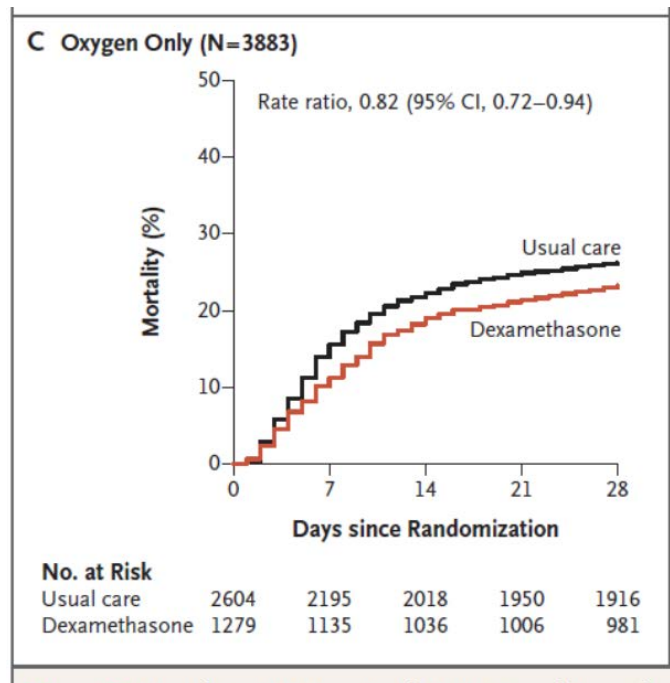


Tabla t-4: Subgrupo sin Oxígeno. Cálculo del "Tiempo medio de Supervivencia" (tS) por las áreas bajo las curvas

En un área de: 28 días	Tto Estándar + Dexametasona 7 días, n= 501	Tto Estándar= 1034	Dif Medias = PtS, días	Dif Medias = PtS, horas
	Media t con Evento de Mortalidad, días	Media t con Evento de Mortalidad, días		

SUBGRUPO "SIN OXÍGENO EN EL INICIO"

Tiempos de supervivencia y mortalidad en 28 días	2,62	2,62	0,00	0,0
--	------	------	------	-----

Abreviaturas: tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo medio de supervivencia.

	días		horas
Resto de t sin éxito	2,62	9,4%	63
PtSEv por la intervención	0,00	0,0%	0
tSEv sin la intervención	25,38	90,6%	609
	28,00		672

