



RED
HOSPITAL CLINICO
UNIVERSIDAD DE CHILE



Recovery Trial

Dr. Camilo Hernández López

Residente Tercer año MDU

Universidad de Chile

Línea de Tiempo



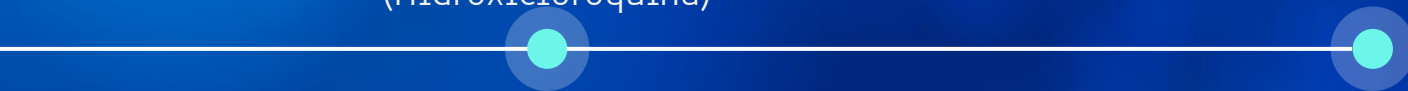
Línea de Tiempo

Abril 2020

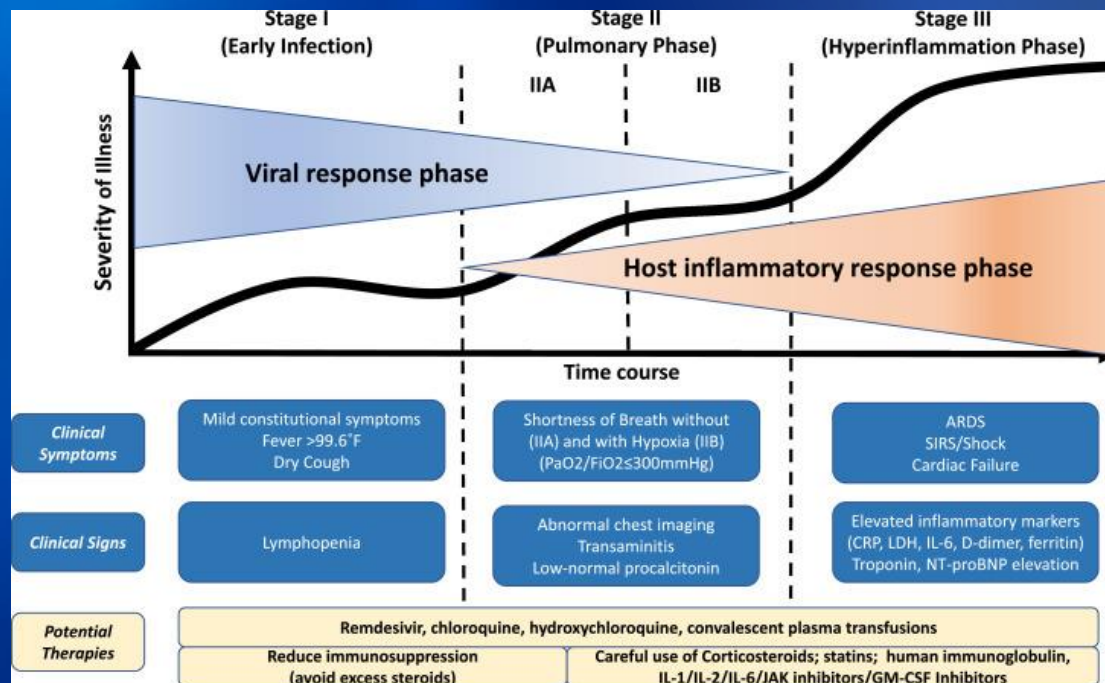
Primeros pruebas de
posibles terapias
(Hidroxicloroquina)

17 de Julio 2020

Publicación de Recovery-
Trial en NEJM



Fisiopatología





Dexametasona

Glucocorticoide con gran acción Antiinflamatoria e Inmunosupresora, acción de larga duración, mínimo efecto mineralocorticoideo.

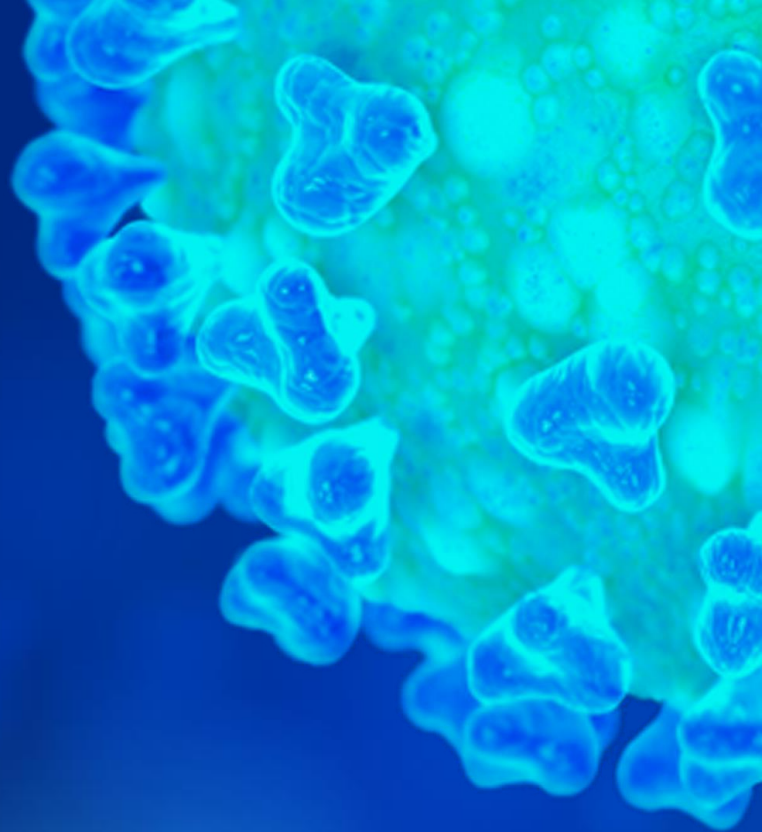
Potencia Antiinflamatoria es 25 veces la del cortisol y 6 veces de la prednisolona.

Glucocorticoide	Potencia Glucocorticoide	Potencia Mineralocorticoide	Dosis Equivalente (mg)	Vida media(Min)
Acción corta (8 - 12 hrs.)				
Cortisol	0.8	0.8	25	80 – 120
Cortisona (inactiva)	1	1	20	80 – 120
Hidrocortisona *	0.8	0.8	25	80-120
Acción intermedia (12 - 36 hrs.)				
Prednisolona	4	0.25	5	120 – 200
Prednisona (inactiva)	4	0.25	5	130 – 300
Metylprednisolona	5	<0.01	4	130 - 180
Deflazacort	5	<0.01	4	130 - 180
Triamcinolona	5	0	4	120 - 180
Acción prolongada (12 - 36 hrs.)				
Betametasona	30 - 40	<0.01	0.75	130 - 330
Dexametasona	25	<0.01	0.6	150 - 270
* Químicamente idéntica a la cortisona				

Recovery Trial

Ensayo diseñado para evaluar los efectos de potenciales tratamientos en pacientes hospitalizados con Covid-19.

- Dexametasona
- Hidroxicloroquina
- Lopinavir-Ritonavir
- Azitromicina
- Tocilizumab
- Plasma de paciente convaleciente



¿Dónde se Realizó?



- 176 organizaciones del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido
- Apoyado por la Red de Investigación Clínica del Instituto Nacional de Investigación en Salud.
- Coordinador y Patrocinador es el Departamento de Salud de la Población de Nuffield, Universidad de Oxford.

Características del Estudio



Ensayo Clínico Controlado

Control de las variables a
estudiar



Randomizado

Randomización se realizó
con un sistema basado en la
web y con ocultación de la
asignación del grupo de
ensayo.



No Ciego

Pacientes y personal del
ensayo conocían los
tratamientos asignados.

Grupos de estudio

Control

Atención habitual

Estudio

Atención habitual +
Dexametasona

(6 mg cada 24 h por 10 días
o hasta alta VO o EV)

Criterios de Exclusión de Pacientes

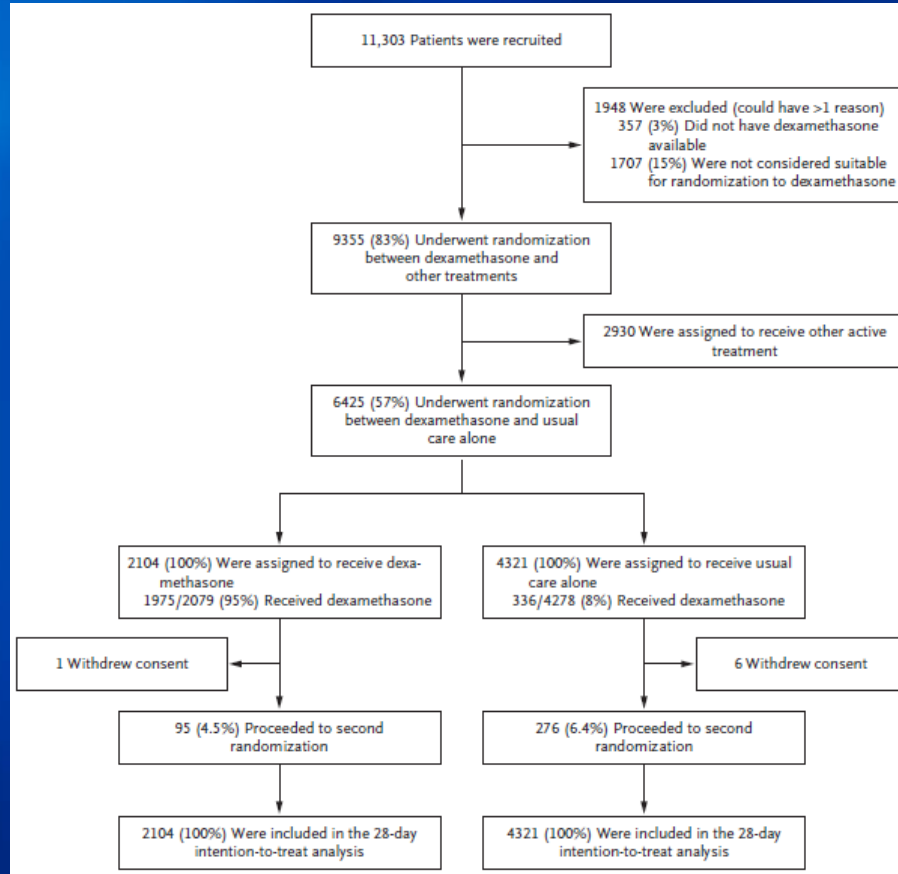


Sin disponibilidad de
tratamiento en el
centro



Contraindicación de
Dexametasona.

Enrolamiento, Aleatorización e Inclusión



Recolección de Datos



Completar un formulario único
en línea



- Alta
- Fallecido
- 28 días post aleatorización



Adherencia al tratamiento
asignado



Otros tratamientos recibidos
en el mismo ensayo



Duración desde la admisión



Asistencia Respiratoria,
Terapia de Reemplazo Renal

Outcomes a evaluar en Recovery Trial

01.

Outcome Primario

- Mortalidad a los 28 días de cualquier causa

02.

Outcome Secundario

- Alta dentro de los 28 días
- Progresión a VMI o muerte

03.

Otros Outcomes

- Mortalidad por causas específicas
- Necesidad de TRR
- Duración de VMI
- Presencia de Arritmias

Criterios de Finalización de Recolección de Datos



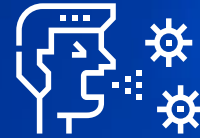
Mortalidad

> 20% a los 28 días



Grupo Estudio

2.000 pacientes



Grupo Control

4.000 pacientes

Resultados



Total de pacientes

11.303

19/Marzo a 8/Junio 2020



Dexametasona

9.355 (83%)

2.104 con tratamiento

4.321 sin tratamiento



Resto de Pacientes

Reasignados a otros grupos
de tratamiento

Características de la Población Estudiada

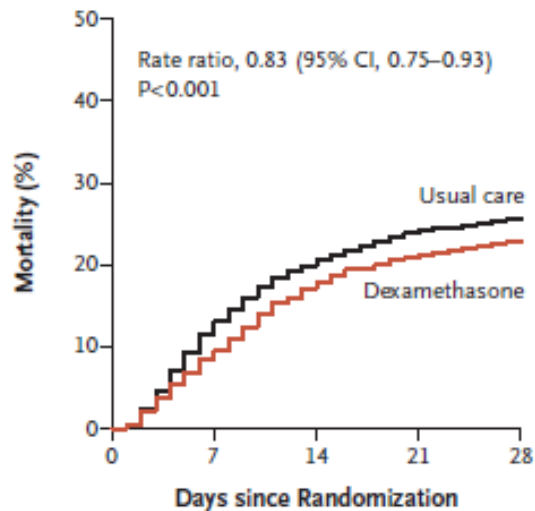
Característica	Datos		
Edad Media	66.1 ± 15.7 años		
Sexo	36% Femenino	64% Masculino	
Antecedente de DM2	24%		
Enfermedad Cardíaca	27%		
Enfermedad Pulmonar	21%		
Algún Antecedente de Enfermedad	56%		
SARS COV2	Confirmado 89%	Resultado pendiente 0.4%	
Terapias de Soporte	16% ECMO o VMI	60% Oxígeno	24% Nada

Interposición de tratamientos

Tratamiento	Datos
Dexametasona	95% de los pacientes recibió al menos 1 dosis
Azitromicina + Dexametasona Vs Azitromicina + Manejo habitual	24% Vs 25%
Hidroxiclороquina, Lopinavir-Ritonavir, Antagonista IL-6	0-3%
Remdesivir	3 ptes con Dexametasona y 2 con tto habitual

Mortalidad a los 28 días

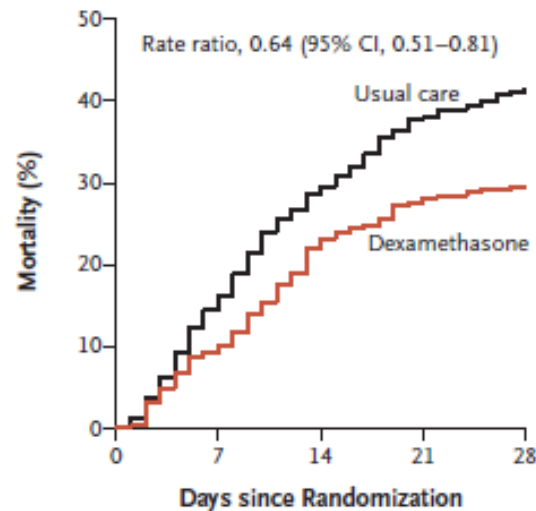
A All Participants (N=6425)



No. at Risk

Usual care	4321	3754	3427	3271	3205
Dexamethasone	2104	1903	1725	1659	1621

B Invasive Mechanical Ventilation (N=1007)

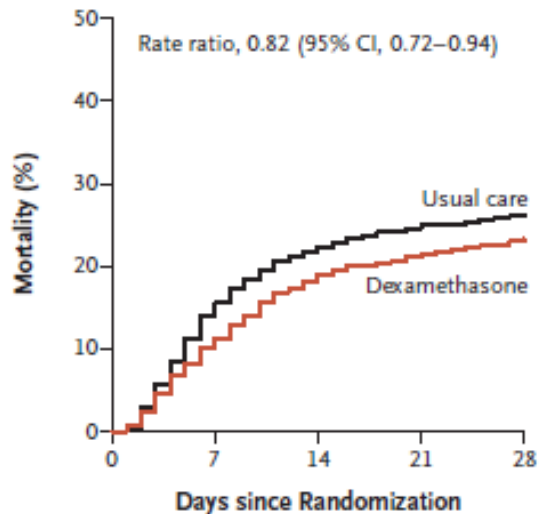


No. at Risk

Usual care	683	572	481	424	400
Dexamethasone	324	290	248	232	228

Mortalidad a los 28 días

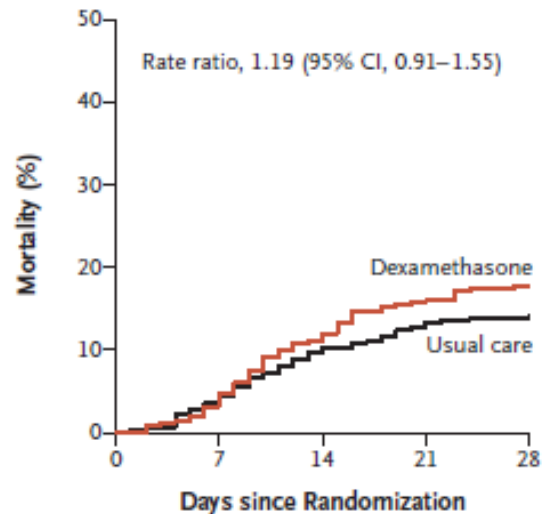
C Oxygen Only (N=3883)



No. at Risk

Usual care	2604	2195	2018	1950	1916
Dexamethasone	1279	1135	1036	1006	981

D No Oxygen Received (N=1535)







No. at Risk

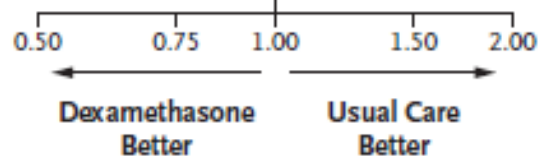
Usual care	1034	987	928	897	889
Dexamethasone	501	478	441	421	412

Beneficio del uso de Dexametasona

Respiratory Support at Randomization

	Dexamethasone	Usual Care	Rate Ratio (95% CI)	
	<i>no. of events/total no. (%)</i>			
Invasive mechanical ventilation	95/324 (29.3)	283/683 (41.4)		0.64 (0.51–0.81)
Oxygen only	298/1279 (23.3)	682/2604 (26.2)		0.82 (0.72–0.94)
No oxygen received	89/501 (17.8)	145/1034 (14.0)		1.19 (0.91–1.55)
All Patients	482/2104 (22.9)	1110/4321 (25.7)		0.83 (0.75–0.93)

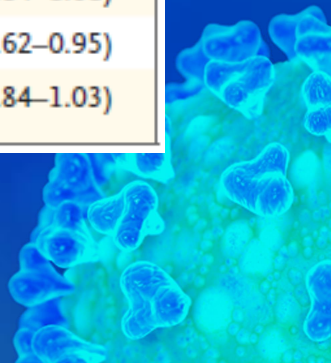
Chi-square trend across three categories: 11.5



Outcomes Primarios y Secundarios

Table 2. Primary and Secondary Outcomes.

Outcome	Dexamethasone (N=2104)	Usual Care (N=4321)	Rate or Risk Ratio (95% CI)*
	<i>no./total no. of patients (%)</i>		
Primary outcome			
Mortality at 28 days	482/2104 (22.9)	1110/4321 (25.7)	0.83 (0.75–0.93)
Secondary outcomes			
Discharged from hospital within 28 days	1413/2104 (67.2)	2745/4321 (63.5)	1.10 (1.03–1.17)
Invasive mechanical ventilation or death†	456/1780 (25.6)	994/3638 (27.3)	0.92 (0.84–1.01)
Invasive mechanical ventilation	102/1780 (5.7)	285/3638 (7.8)	0.77 (0.62–0.95)
Death	387/1780 (21.7)	827/3638 (22.7)	0.93 (0.84–1.03)



Discusión

01

Beneficio de la Dexametasona en pacientes con Oxigenoterapia o en VMI.

02

No hay beneficio en pacientes sin terapia ventilatoria.

¿Aumento del riesgo?

03

Uso de las redes de internet para recolección de datos

04

Corticoides en infecciones virales graves

Dosis correcta, en el tiempo correcto y en el paciente correcto

Fortalezas del Recovery Trial

01

Ensayo Aleatorizado y con un buen desarrollo metodológico

02

En poco tiempo se logró un N elevado, siendo un 15% del total de casos de Reino Unido, incluyendo 176 centros

03

Se logran observar riesgos y beneficios de la terapia con Dexametasona

04

Uso del recurso tecnológico a favor de una investigación, logrando buena cantidad de datos en poco tiempo.

Fortalezas del Recovery Trial

05

Rapidez en la obtención de los datos a estudiar

06

Análisis rápido de datos, 100 días desde que se escribió el protocolo inicial

07

Deja establecidos criterios de finalización precoz del estudio

08

Da ciertas luces del uso de corticoides en Covid19 y en otras patologías infecciosas.

Debilidades del Recovery Trial

01

No cumple con ser un ensayo ciego.

02

Mezcla de terapias podría entorpecer el análisis de los datos obtenidos

03

Hay pérdida de información por falta de disponibilidad de Dexametasona

04

No se explica por qué se seleccionó la Dexametasona ni la dosis.



RED
HOSPITAL CLINICO
UNIVERSIDAD DE CHILE



Recovery Trial

Dr. Camilo Hernández López

Residente Tercer año MDU

Universidad de Chile