

Efecto de la hidroxicloroquina en pacientes hospitalizados con COVID-19: resultados preliminares de un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado

RECOVERY Collaborative Group (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy), Oxford, Reino Unido, Pre-impresión, MedRxiv, 15 de julio 2020.

RESUMEN

Antecedentes. Se han propuesto la hidroxicloroquina y la cloroquina como tratamientos para la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) sobre la base de su actividad in vitro, datos no controlados y pequeños estudios aleatorizados.

Métodos. El ensayo de evaluación aleatoria de la terapia COVID-19 (RECOVERY) es un ensayo de plataforma, aleatorizado, controlado, abierto, que compara una gama de posibles tratamientos con la atención habitual en pacientes hospitalizados con COVID-19. Reportamos los resultados preliminares de la comparación de hidroxicloroquina frente a la atención habitual sola. El resultado primario fue mortalidad a los 28 días.

Resultados. Se compararon 1561 pacientes asignados aleatoriamente para recibir hidroxicloroquina con 3155 pacientes asignados al mismo tiempo a la atención habitual. En total, 418 (26,8%) pacientes asignados a hidroxicloroquina y 788 (25,0%) pacientes asignados a la atención habitual fallecieron en 28 días (razón de riesgo o rate ratio 1,09; Intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,96 a 1,23; P = 0,18). Se observaron resultados consistentes en todos los subgrupos de pacientes preespecificados. Los pacientes asignados a hidroxicloroquina fueron menos propensos a ser dados de alta del hospital con vida en 28 días (60,3% frente a 62,8%; rate ratio 0,92; IC del 95% 0,85-0,99) y aquellos que no recibían ventilación mecánica invasiva al inicio tenían más probabilidades de alcanzar el criterio de valoración combinado de ventilación mecánica invasiva o muerte (29,8% frente a 26,5%; rate ratio 1,12; 95% CI 1.01-1.25). No hubo exceso de nuevas arritmias cardíacas importantes.

Conclusiones. En pacientes hospitalizados con COVID-19, la hidroxicloroquina no se asoció con reducciones en la mortalidad a 28 días, pero se asoció con una mayor duración de la estancia hospitalaria y mayor riesgo de progresar a ventilación mecánica o muerte.

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2, la causa del COVID-19, surgió en China a finales de 2019 de una fuente zoonótica.¹ La mayoría de las infecciones por COVID-19 son asintomáticas o dan como resultado una enfermedad leve. Sin embargo, una proporción sustancial de personas infectadas desarrollan una enfermedad respiratoria que requiere hospitalización y cuidados,² que pueden progresar a enfermedad crítica con insuficiencia respiratoria hipoxémica que requiere soporte ventilatorio prolongado.³⁻⁶ Entre los pacientes con COVID-19 ingresados en hospitales del Reino Unido, la tasa de mortalidad es de alrededor del 26% y es superior al 37% en pacientes que requieren tratamiento como tratamiento ventilación mecánica invasiva.⁷

Medicamentos como la hidroxicloroquina y la cloroquina, 4-aminoquinolinas desarrolladas hace más de 70 años, y utilizados para tratar la malaria y las afecciones reumatológicas, se han propuesto como tratamientos para el COVID-19. La cloroquina tiene actividad *in vitro* contra una variedad de virus, incluido el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV-1.⁸⁻¹³ El mecanismo exacto de acción antiviral es incierto, pero estos medicamentos aumentan el pH de los endosomas que el virus usa para entrar a las células y también interfieren con la glicosilación del receptor celular del SARS-CoV, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y gangliósidos asociados.^{10,14} Las concentraciones de 4-aminoquinolina necesarias para inhibir la replicación del SARS-CoV-2 *in vitro* es relativamente alta en comparación con las concentraciones plasmáticas libres observadas en la prevención y en el tratamiento de la malaria.¹⁵ Estos medicamentos generalmente son bien tolerados, económicos y ampliamente disponibles. Después de la administración oral se absorben rápidamente, incluso en pacientes gravemente enfermos. Si es activa, las concentraciones terapéuticas de hidroxicloroquina podrían esperarse en el pulmón humano poco después de una dosis de carga inicial.

Pequeños estudios preclínicos han informado que la profilaxis o el tratamiento con hidroxicloroquina no tiene ningún efecto beneficioso de la enfermedad clínica o la replicación viral.¹⁶ Se ha informado el beneficio clínico y el efecto antiviral de la administración de estos fármacos solos o en combinación con azitromicina con infecciones por COVID-19 en algunos estudios observacionales,¹⁷⁻²¹ pero no en otros²²⁻²⁴.

Algunos ensayos controlados pequeños de hidroxicloroquina y cloroquina para el tratamiento de la infección por COVID-19 no han sido concluyentes.²⁵⁻²⁸ Aquí informamos los resultados preliminares de los efectos de un ensayo controlado aleatorio de hidroxicloroquina en pacientes hospitalizados con COVID-19.

MÉTODOS

Diseño del ensayo y participantes

El ensayo RECOVERY es un ensayo iniciado por un investigador, aleatorizado individualmente, controlado, abierto, de plataforma, para evaluar los efectos de tratamientos potenciales en pacientes hospitalizados con COVID-19. El ensayo se lleva a cabo en 176 hospitales del Reino Unido (véase el suplemento 87 Apéndice), con el apoyo de la Red de Investigación Clínica del Instituto Nacional de Investigación en Salud. El ensayo está coordinado por el Departamento de

Salud de la Población de Nuffield, de la Universidad de Oxford, el patrocinador del ensayo. Aunque los brazos de hidroxycloquina, dexametasona y lopinavir-ritonavir se han detenido, el ensayo continúa estudiando los efectos de azitromicina, tocilizumab y plasma de convalecencia (y es posible que se estudien otros tratamientos en el futuro).

Los pacientes hospitalizados fueron elegibles para el estudio si tenían sospecha clínica, o confirmación por laboratorio, de infección por SARS-CoV-2, y si no tenían antecedentes médicos que, en opinión del médico tratante, pudieran poner al paciente en riesgo significativo si participaban en el ensayo. Inicialmente, el reclutamiento se limitó a pacientes de al menos 18 años, pero a partir del 9 de mayo de 2020, el límite de edad fue eliminado.

Los pacientes con intervalo QTc prolongado en el electrocardiograma conocido no eran elegibles para el brazo de hidroxycloquina. La coadministración con medicamentos que prolongan el intervalo QT no era una contraindicación absoluta, pero se recomendó a los médicos tratantes que revisaran el intervalo mediante la realización de un electrocardiograma. 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 llevó a cabo de acuerdo con principios de la Conferencia Internacional sobre Armonización y la Guías de buenas prácticas clínicas y fue aprobado por la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) y por el Comité de Ética de Investigación de Cambridge East (referencia: 20 / EE / 0101). El protocolo y la estadística del plan de análisis están disponibles en el Apéndice complementario y en el sitio web del estudio www.recoverytrial.net.

Aleatorización

Los datos de referencia recopilados mediante un formulario de informe de casos basado en la web que incluía datos demográficos, nivel de soporte respiratorio, comorbilidades importantes, y disponibilidad de tratamiento en el sitio del estudio. Los pacientes elegibles y que dieron su consentimiento fueron asignados en una proporción de 2: 1 al estándar de atención habitual o al estándar de atención habitual más hidroxycloquina o uno de los otros brazos de tratamiento disponibles (ver Apéndice complementario) mediante asignación al azar simple (no estratificada) basada en la web con ocultación de la asignación. Los pacientes asignados a sulfato de hidroxycloquina (comprimido de 200 mg que contiene un equivalente de base de 155 mg) recibieron una dosis de carga de 4 tabletas (800 mg) a las cero y 6 horas, seguidas de 2 tabletas (400 mg) comenzando 12 horas después de la dosis inicial y luego cada 12 horas durante los siguientes 9 días o hasta el alta (lo que haya ocurrido antes) (ver Apéndice complementario). El tratamiento asignado fue recetado por el médico tratante. Los participantes y el personal local del estudio no estaban cegados al tratamiento asignado.

Procedimientos

Se debía completar un único formulario de seguimiento en línea cuando los participantes fueran dados de alta o murieron 28 días después de la aleatorización (lo que ocurriera antes). Fue registrada la información sobre la adherencia al tratamiento asignado del estudio, la recepción de otros tratamientos del estudio, el ingreso, la recepción de soporte respiratorio (con duración y tipo), recepción de diálisis renal o hemofiltración y estado vital (incluida la causa de la muerte). A

partir del 12 de mayo de 2020, la información adicional registrado sobre la aparición de una nueva arritmia cardíaca importante.

Medidas de resultado

Los resultados se evaluaron 28 días después de la aleatorización, con análisis adicionales especificados en 6 meses. El resultado primario fue la mortalidad por todas las causas. Los resultados secundarios fueron el momento de egresos del hospital (días de internación) y, entre los pacientes sin ventilación mecánica invasiva en la aleatorización, el requerimiento de ventilación mecánica invasiva (incluida la oxigenación con membrana extracorpórea) o muerte. Los resultados clínicos subsidiarios incluyeron mortalidad por causas específicas, uso de hemodiálisis o hemofiltración, arritmia cardíaca mayor (registrada en un subconjunto) y recepción y la duración de la ventilación.

Análisis estadístico

Para el resultado primario de mortalidad a 28 días, la estadística de rango logarítmico "observado menos esperado" y su varianza se utilizaron tanto para probar la hipótesis nula de curvas de supervivencia iguales como para calcular la estimación de un paso de la tasa de mortalidad promedio, comparando todos los pacientes que se asignaron hidroxiclороquina con todos los pacientes asignados a la atención habitual. Los pocos pacientes (2,1%) que no habían sido seguidos durante 28 días cuando se cortaron los datos (22 de junio de 2020), fueron censurados el 22 de junio de 2020 o, si ya habían sido dados de alta con vida, fueron censurados por la derecha para la mortalidad el día 29 (es decir, en ausencia de cualquier información en contrario, se supone que sobrevivieron 28 días). Se construyeron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para mostrar mortalidad acumulada durante el período de 28 días. Se utilizaron los mismos métodos para analizar el tiempo para alta hospitalaria, con pacientes que murieron en el hospital censurados por la derecha el día 29. Las altas o descargas se derivaron de las estimaciones de Kaplan-Meier. Para el resultado compuesto preespecificado secundario de ventilación mecánica invasiva o muerte dentro de los 28 días (entre los que no estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva en la aleatorización), el dato exacto del inicio de la ventilación mecánica invasiva no estaba disponible, por lo que se estimó la razón de riesgo en su lugar. Se calcularon las diferencias de riesgo absoluto estimadas entre los pacientes asignados a hidroxiclороquina y los pacientes asignados a cuidados habituales asignados.

Se realizaron análisis preespecificados del resultado primario en cinco subgrupos definidos por sus características al momento de la aleatorización: edad, sexo, nivel de soporte respiratorio, días desde la aparición de síntomas y riesgo de mortalidad previsto a los 28 días (véase el apéndice complementario). Se realizará un análisis de subgrupos específico (etnia) una vez que se complete la recopilación de datos. Los efectos observados dentro de las categorías de subgrupos se compararon mediante una prueba de chi-cuadrado para la tendencia (que es equivalente a una prueba de heterogeneidad para subgrupos que tienen solo dos niveles).

Las estimaciones de la tasa y las razones de riesgo (ambas aquí indicadas como RR) se muestran con un 95% de intervalo de confianza. Todos los valores p son de 2 caras y se muestran sin ajuste para pruebas múltiples. Todos los análisis se realizaron de acuerdo con el principio de intención de tratar. La base de datos completa está en manos del equipo de estudio 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 detener la inscripción

Como se indica en el protocolo, no se pudieron estimar los tamaños de muestra apropiados cuando fue planeado el ensayo al comienzo de la pandemia COVID-19. A medida que avanzaba la prueba, el Comité directivo del ensayo, cegado a los resultados de las comparaciones de tratamientos del estudio, se formó la opinión de que si la mortalidad a 28 días fue del 20%, luego una comparación de al menos 2000 pacientes asignados al fármaco activo y 4000 a la atención habitual sola produciría al menos el 90% de potencia en los dos lados $P = 0,01$ para detectar una reducción proporcional de un quinto (una diferencia absoluta clínicamente relevante de 4 puntos por ciento entre los 2 brazos).

El Comité de Monitoreo de Datos independiente revisaría los datos no ciegos del estudio y cualquier otra información que se considere relevante a intervalos de alrededor de 2 semanas. El Comité se encargó de determinar si, en su opinión, las comparaciones aleatorias en el estudio proporcionaban evidencia sobre la mortalidad que fuera lo suficientemente fuerte (con un rango de incertidumbre en torno a los resultados lo suficientemente estrechos) como para afectar las estrategias de tratamiento nacionales y globales. En semejante circunstancia, el Comité informaría al Comité Directivo del Ensayo quién pondría los resultados a disposición del público y modificaría los brazos de prueba en consecuencia. A menos que eso sucediera, el Comité Directivo del Ensayo, los investigadores y todos los demás involucrados en el ensayo permanecerían ciegos a los resultados provisionales hasta 28 días después de que el último paciente haya sido aleatorizado a un brazo de intervención.

El 4 de junio, en respuesta a una solicitud de la MHRA, el Comité de Monitoreo de Datos llevó a cabo una revisión de los datos y recomendó que los investigadores principales revisen los datos no cegados sobre el brazo de hidroxiclороquina del ensayo. Los investigadores principales y el Comité Directivo concluyeron que los datos no mostraron ningún efecto beneficioso de la hidroxiclороquina en los pacientes hospitalizados con COVID-19. Por lo tanto, la inscripción de participantes al brazo de hidroxiclороquina se cerró el 5 de junio y los datos preliminares de los resultados primarios se hicieron públicos. Se informó a los investigadores que cualquier paciente que esté tomando actualmente hidroxiclороquina como parte del estudio debe interrumpir el tratamiento.

RESULTADOS

Pacientes

De los 11.197 pacientes aleatorizados mientras el brazo de hidroxiclороquina estaba abierto (25 de marzo al 5 junio de 2020), 7.513 (67%) fueron elegibles para ser aleatorizados a hidroxiclороquina (es decir la hidroxiclороquina 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 hidroxiclороquina) (Figura 1 y Tabla S1). De estos, 1.561 fueron asignados al azar a hidroxiclороquina y 3.155 se asignaron al azar a la atención habitual y el resto asignados al azar a

uno de los otros brazos de tratamiento. La edad media de los participantes del estudio fue de 65,3 (DE 15,3) años (Tabla 1) y el 38% de los pacientes eran mujeres. No se inscribieron niños en la comparación de hidroxiclороquina. Había antecedentes de diabetes en el 27% de los pacientes, enfermedad cardíaca en el 26% y enfermedad pulmonar crónica en el 22%, y el 57% tenía al menos registrada una comorbilidad importante. En este análisis, el 90% de los pacientes tuvieron pruebas de laboratorio de infección por SARS-CoV-2. En la aleatorización, el 17% estaba recibiendo ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea, el 60% estaban recibiendo oxígeno solamente (con o sin ventilación no invasiva) y el 24% no recibía ninguno apoyo ventilatorio. La información de seguimiento fue completa para 4.619 (98%) de los pacientes aleatorizados. Entre aquellos con un formulario de seguimiento completo, 1395 (92%) pacientes asignados a hidroxiclороquina recibieron al menos 1 dosis (Tabla S2) y la mediana del número de días de tratamiento fue de 6 días (IQR 3 a 10 días). 13 (0,4%) del grupo de cuidados habituales recibieron hidroxiclороquina. El uso de azitromicina u otro fármaco macrólido durante el período de seguimiento fue similar en ambos brazos (17% frente a 19%) al igual que el uso de dexametasona (8% frente a 9%).

Resultado primario

No hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes que cumplieron con el resultado primario de mortalidad a 28 días entre los dos brazos aleatorizados (418 [26,8%] pacientes en el grupo de hidroxiclороquina frente a 788 [25,0%] pacientes en el grupo de atención habitual; relación de tasas o rate ratio, 1,09; 95% intervalo de confianza [IC] 218, 0,96 a 1,23; P = 0,18) (Figura 2). Se observaron resultados similares en todos cinco subgrupos preespecificados (Figura 3). En análisis exploratorios post hoc (hecho posteriormente) restringidos a 4.234 (90%) pacientes con un resultado positivo en la prueba de SARS-CoV-2, el resultado fue similar (índice de tasa, 1,09, 95% CI 0,96 a 1,24).

Resultado secundarias

La asignación a hidroxiclороquina se asoció con un mayor tiempo hasta el alta con vida de atención hospitalaria que la atención habitual (mediana de 16 días frente a 13 días) y una menor probabilidad de alta con vida en 28 días (cociente de tasas 0,92; IC del 95%: 0,85 a 0,99) (Tabla 2). Entre los que no están en invasiva ventilación mecánica al inicio del estudio, el número de pacientes que progresó ventilación mecánica invasiva o muerte fue mayor entre los asignados a la hidroxiclороquina (cociente de riesgos 1,12; IC del 95%: 1,01 a 1,25).

Resultados subsidiarios

Se recopiló información sobre la aparición de nuevas arritmias cardíacas importantes en 698 (44,7%) pacientes en el brazo de hidroxiclороquina y 1357 (43,0%) en el brazo de atención habitual desde que se agregaron los campos al formulario de seguimiento el 12 de mayo de 2020. Entre estos pacientes, no hubo diferencias significativas en la frecuencia de taquicardia supraventricular (6,9% vs 5,9%), taquicardia ventricular o fibrilación (0,9% frente a 0,7%) o bloqueo auriculoventricular que requirió intervención (0,1% frente a 0,1%) (Tabla S3).

El análisis de mortalidad por causas específicas, la recepción de diálisis o hemofiltración, y la duración de la ventilación se presentará una vez que esté toda la información disponible (incluida la causa certificada de muerte).

Hubo un informe de unas reacciones adversas graves que se cree que estaban relacionadas con la hidroxicloroquina; un caso de torsades de pointes de en que el paciente recuperó sin necesidad de intervención.

DISCUSIÓN

Aunque preliminares, estos resultados indican que la hidroxicloroquina no es un tratamiento eficaz para los pacientes hospitalizados con COVID-19. El límite inferior del límite de confianza para el primario descarta cualquier posibilidad razonable de un beneficio de mortalidad significativo. Adicionalmente, la asignación a hidroxicloroquina se asoció con un aumento en la duración de hospitalización y un mayor riesgo de requerir ventilación mecánica invasiva o morir por aquellos que no recibieron ventilación mecánica invasiva al inicio del estudio. Los resultados fueron consistentes en los subgrupos de edad, sexo, tiempo de sde el inicio de la enfermedad, nivel de asistencia respiratoria y riesgo basal previsto.

RECOVERY es un ensayo de plataforma grande, pragmático, aleatorizado y controlado diseñado para proporcionar una evaluación rápida y sólida del impacto de tratamientos potenciales fácilmente disponibles para COVID-19 sobre mortalidad a 28 días. Alrededor del 15% de todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Reino Unido durante el período de estudio se inscribieron en el ensayo y la tasa de mortalidad en el grupo de atención habitual es consistente con la tasa de letalidad de los casos de hospitalización en el Reino Unido y en otros lugares.^{7,29,30} Solo los datos esenciales se recolectaron en los sitios hospitalarios (incluida la mortalidad a largo plazo). No recopilamos información sobre fisiología, parámetros electrocardiográficos, de laboratorio o virológicos.

Se ha propuesto la hidroxicloroquina como tratamiento para COVID-19 basándose en gran medida en su actividad antiviral in vitro contra el SARS-CoV-2 y en datos de estudios observacionales que informan reducción de la carga viral. Sin embargo, los fármacos de 4-aminoquinolina son antivirales relativamente débiles.¹⁵ La demostración de la eficacia terapéutica de la hidroxicloroquina en el COVID-19 grave requeriría una rápida consecución de niveles eficaces de fármaco libre en la sangre y el epitelio respiratorio³¹. Para proporcionar la mayor probabilidad beneficio en el COVID-19 potencialmente mortal, la dosis fue diseñado para lograr rápidamente las dosis plasmáticas de mantenimiento eran tan altas como fuera posible.¹⁵ Se predijo que estas concentraciones estarían en la parte superior de los niveles observados durante el tratamiento en estado estacionario de la artritis reumatoide con hidroxicloroquina³². Nuestro programa de dosificación se basó en la farmacocinética de hidroxicloroquina referida al modelo del SARS-CoV-2 de a una concentración media máxima efectiva (EC50) 0,72 μM , escalado a concentraciones de sangre total y una suposición de que las concentraciones citosólicas en el epitelio respiratorio están en equilibrio dinámico con las concentraciones sanguíneas^{8,15,33}.

La principal preocupación con los regímenes de dosis altas de 4-aminoquinolina a corto plazo es la toxicidad. La hidroxicloroquina provoca una prolongación predecible del intervalo QT del electrocardiograma que se ve agravado por la coadministración con azitromicina, como se prescribe ampliamente en los tratamientos del COVID-19¹⁶⁻¹⁸. Aunque se ha descrito torsión de puntas, se ha notificado muy raramente toxicidad cardiovascular a pesar de la alta prevalencia de

la enfermedad cardiovascular en pacientes hospitalizados, la ocurrencia común de miocarditis en el COVID-19, y el uso extensivo de hidroxiclороquina y azitromicina juntas. La excepción es un estudio brasileño que se detuvo antes de tiempo debido a la cardiotoxicidad. Sin embargo, en ese estudio, se administraron 600 mg de cloroquina base dos veces al día durante diez días, una cantidad sustancialmente mayor a la dosis total que la utilizada en otros ensayos, incluido RECOVERY.^{34,35} El modelado farmacocinético en la combinación con la concentración sanguínea y los datos de mortalidad de una serie de casos de pacientes con sobredosis de cloroquina predice que el régimen básico de cloroquina equivalente a la RECOVERY. El régimen de hidroxiclороquina es seguro.³⁵ Se considera que la hidroxiclороquina es más segura que la cloroquina.¹⁵ No observamos un exceso de mortalidad en los 2 primeros días de tratamiento con hidroxiclороquina, momento en el que se pueden esperar efectos tempranos de toxicidad dosis-dependiente.

Además, los datos preliminares presentados aquí no mostraron ningún exceso de taquicardia ventricular (incluida la torsión de puntas) o fibrilación ventricular en el brazo de la hidroxiclороquina.

Los hallazgos indican que la hidroxiclороquina no es un tratamiento eficaz para pacientes hospitalizados, pero esto no abarca a los pacientes que la usan para profilaxis o en pacientes con enfermedad menos grave por SARS-CoV-2, manejadas en la comunidad. El tratamiento de COVID-19 con cloroquina o hidroxiclороquina se ha recomendado en muchas pautas de tratamiento, incluso en Brasil, China, Francia, Italia, Países Bajos, Corea del Sur y Estados Unidos.³⁶ En un estudio de cohorte retrospectivo en los Estados Unidos, el 59% de 1.376 pacientes con COVID-19 recibieron hidroxiclороquina.^{22,37} Dado que nuestros resultados preliminares se hicieron públicos por primera vez el 5 de junio de 2020, La Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de Estados Unidos ha revocado la Autorización de uso de emergencia que permitió el uso de hidroxiclороquina y cloroquina para pacientes hospitalizados con COVID-19,³⁸ y la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Institutos Nacionales de Salud suspendieron los ensayos de su uso en este entorno por falta de beneficio. La OMS ha publicado los resultados preliminares del ensayo SOLIDARITY sobre la eficacia de la hidroxiclороquina en pacientes hospitalizados con COVID-19 que son consistentes con los resultados del ensayo RECOVERY³⁹.

REFERENCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020.

2. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020; **20**(6): 669-77.

3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; (10229): 1054-62.

4. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020.

5. Cao J, Tu WJ, Cheng W, et al. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Corona Virus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020.
6. 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.
7. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *Bmj* 2020; **369**: m1985.
8. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020.
9. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (London, England)* 2020.
10. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005; **2**: 69.
11. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020.
12. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; **323**(1): 264-8.
13. Rodrigo C, Fernando SD, Rajapakse S. Clinical evidence for repurposing chloroquine and hydroxychloroquine as antiviral agents: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2020.
14. Fantini J, Chahinian H, Yahi N. Synergistic antiviral effect of hydroxychloroquine and azithromycin in combination against SARS-CoV-2: What molecular dynamics studies of virus-host interactions reveal. *Int J Antimicrob Agents* 2020: 106020.
15. White NJ, Watson JA, Hoggard RM, Chan XHS, Cheah PY, Tarning J. COVID-19 prevention and treatment: a critical analysis of chloroquine and hydroxychloroquine clinical pharmacology. *PLoS Med* 2020; **In Press**.
16. Rosenke K, Jarvis MA, Feldmann F, et al. Hydroxychloroquine Proves Ineffective in Hamsters and Macaques Infected with SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020.
17. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020: 105949.
18. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis* 2020; **34**: 101663.

19. Million M, Lagier JC, Gautret P, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis* 2020; **35**: 101738.
20. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020; **14**(1): 72-3.
21. Yu B, Li C, Chen P, et al. Low dose of hydroxychloroquine reduces 445 fatality of critically ill patients 446 with COVID-19. *Sci China Life Sci* 2020.
22. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
23. Mahevas M, Tran VT, Roumier M, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ* 2020; **369**: m1844.
24. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect* 2020; **50**(4): 384.
25. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* 2020; **369**: m1849.
26. Huang M, Tang T, Pang P, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *J Mol Cell Biol* 2020; **12**(4):458 322-5.
27. Chen J, Liu D, Liu L, et al. [A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020; **49**(2): 215-9.
28. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. 2020.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>.
29. Abate SM, Ahmed Ali S, Mantfardo B, Basu B. Rate of Intensive Care Unit admission and outcomes among patients with coronavirus: A systematic review and Meta-analysis. *PLoS One* 2020; **15**(7): e0235653.
30. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia* 2020.
31. Austin D, Okour M. Evaluation of potential therapeutic options for COVID-19. *J Clin Pharmacol* 2020.
32. Carmichael SJ, Charles B, Tett SE. Population pharmacokinetics of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis. *Ther Drug Monit* 2003; **25**(6): 671-81.
33. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design

of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020.

34. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2020; **3**(4): e208857.

35. Watson JA, Tarning J, Hoglund RM, et al. Concentration-dependent mortality of chloroquine in overdose. *Elife* 2020; **9**.

36. Dagens A, Sigfrid L, Cai E, et al. Scope, quality, and inclusivity of clinical guidelines produced early in the covid-19 pandemic: rapid review. *Bmj* 2020; **369**: m1936.

37. Lenzer J. Covid-19: US gives emergency approval to hydroxychloroquine despite lack of evidence. *BMJ* 2020; **369**: m1335.

38. FDA. Revocation of the EUA letter. 2020. <https://www.fda.gov/media/138945/download>.

39. WHO. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19. 2020. <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>.

Table 1: Baseline characteristics by randomized allocation

	Hydroxychloroquine (n = 1561)	Usual care (n = 3155)
Age, years	65.2 (15.2)	65.4 (15.4)
< 70*	925 (59%)	1874 (59%)
≥ 70 to < 80	342 (22%)	630 (20%)
≥ 80	294 (19%)	650 (21%)
Sex		
Male	961 (62%)	1974 (63%)
Female†	600 (38%)	1181 (37%)
Number of days since symptom onset	9 [5 to 14]	9 [5 to 13]
Number of days since hospitalisation	3 [1 to 6]	3 [1 to 5]
Respiratory support received		
No oxygen received	362 (23%)	750 (24%)
Oxygen only	938 (60%)	1873 (59%)
Invasive mechanical ventilation	261 (17%)	532 (17%)
Comorbidities		
Diabetes	427 (27%)	856 (27%)
Heart disease	422 (27%)	789 (25%)
Lung disease	334 (21%)	712 (23%)
Tuberculosis	4 (0%)	9 (0%)
HIV	8 (1%)	13 (0%)
Severe liver disease	18 (1%)	46 (1%)
Severe kidney impairment	111 (7%)	261 (8%)
Any of the above	882 (57%)	1807 (57%)
SARS-Cov-2 test result		
Positive	1393 (89%)	2841 (90%)
Negative	153 (10%)	291 (9%)
Test result not yet known††	15 (1%)	23 (1%)

Table 2: Effect of allocation to hydroxychloroquine on main study outcomes

	Hydroxychloroquine (n = 1561)	Usual care (n = 3155)	RR (95% CI)
Primary outcome:			
28-day all-cause mortality	418 (26.8%)	788 (25.0%)	1.09 (0.96 to 1.23)
Secondary outcomes:			
Discharged from hospital within 28 days	941 (60.3%)	1982 (62.8%)	0.92 (0.85 to 0.99)
Receipt of mechanical ventilation or death*	388/1300 (29.8%)	696/2623 (26.5%)	1.12 (1.01 to 1.25)
Death	308/1300 (23.7%)	572/2623 (21.8%)	1.09 (0.96 to 1.23)
Invasive mechanical ventilation	118/1300 (9.1%)	215/2623 (8.2%)	1.11 (0.89 to 1.37)

Figure 1: Trial profile – Flow of participants through the RECOVERY trial
 medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852>; this version posted July 15, 2020. 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/).

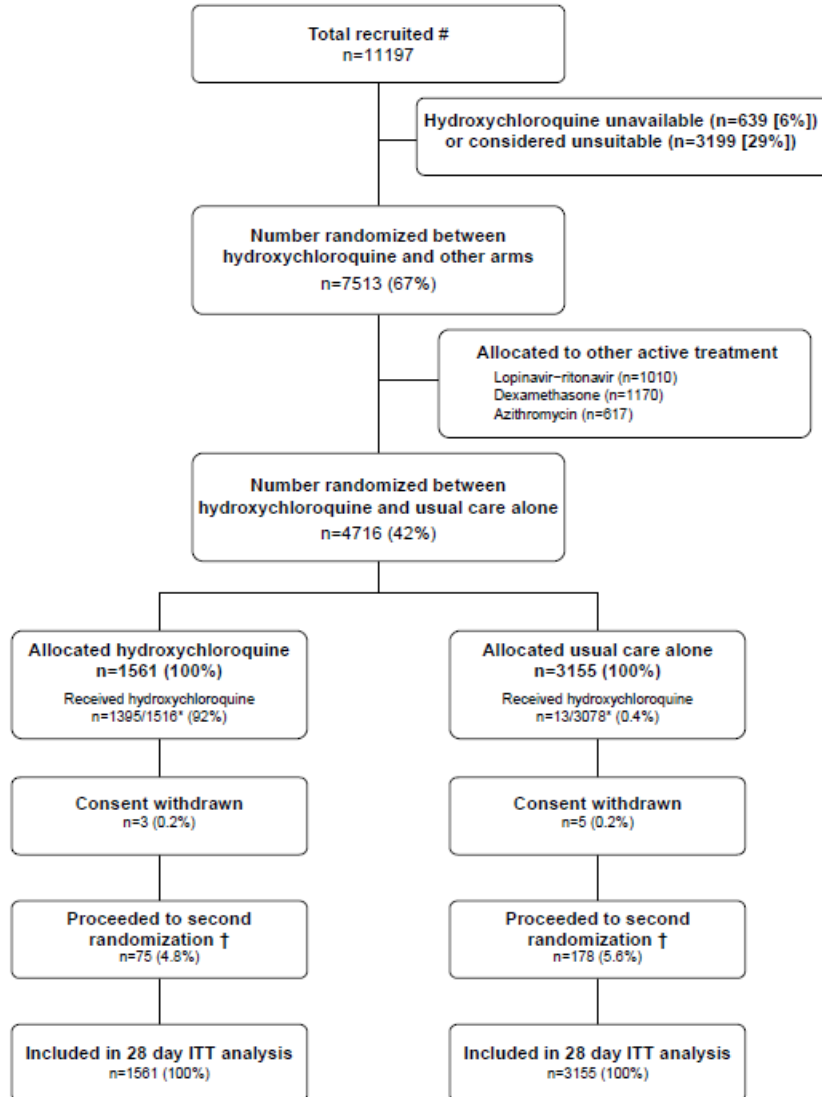


Figure 2: Effect of allocation to hydroxychloroquine on 28-day mortality
 medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852>; this version posted July 15, 2020. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv 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/).

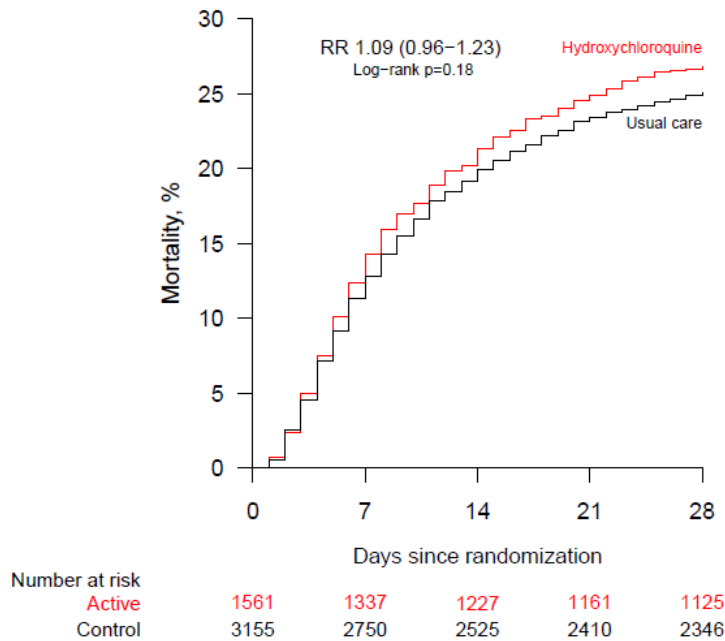
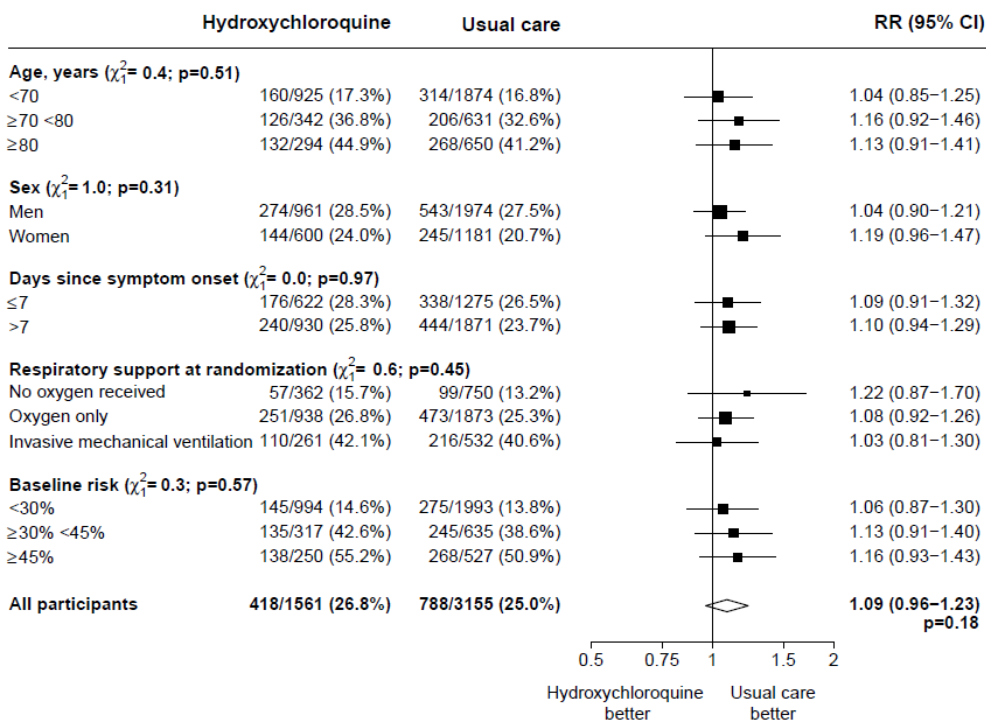


Figure 3: Effects of allocation to hydroxychloroquine on 28-day mortality by baseline characteristics



Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)