



Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia  
División de Planificación Sanitaria  
Subsecretaría de Salud Pública

## USO DE BUDESONIDA COMO TRATAMIENTO EN PERSONAS CON COVID-19

### A. Pregunta clínica

En personas con diagnóstico de COVID-19 ¿Se debe “usar budesonida” en comparación a “no usar”?

### Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

**Población:** Personas con diagnóstico de COVID-19

**Intervención:** Usar budesonida.

**Comparación:** No usar.

**Desenlaces (outcomes):** ventilación mecánica, hospitalización, eventos adversos.

### B. Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda amplia en la plataforma L-OVE (Living Overview of Evidence) (Anexo 1). Los métodos detallados de la plataforma L-OVE, incluyendo las estrategias de búsqueda, se pueden acceder aquí:

<https://app.iloveevidence.com/covid19/methods>

## C. Resultados

**Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada**

<b>Estudios primarios</b>	2 ensayos clínicos aleatorios (1,2).
---------------------------	--------------------------------------

**Tabla 1. Características de la evidencia seleccionada**

<b>¿Cuál es la evidencia seleccionada?</b>	2 ensayos clínicos aleatorios: PRINCIPIE (1) y STOIC (2).
<b>¿Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios?</b>	<p>El estudio PRINCIPIE (1) incluyó a adultos mayores de 65 años o mayores de 50 años con comorbilidades que presentaban síntomas sugerentes de SARS-CoV-2 o infección confirmada por laboratorio, reclutados desde la comunidad.</p> <p>En el estudio STOIC (2), los pacientes fueron adultos mayores de 18 años, con síntomas sugerentes de COVID-19, que fueron atendidos en la atención primaria de salud.</p>
<b>¿Qué tipo de intervenciones incluyó el estudio?</b>	Ambos estudios utilizaron budesonida en dosis de 800 µg inhalada dos veces al día, durante 14 días (1) o hasta la recuperación de los síntomas (2) (Pulmicort Turbohaler, AstraZeneca). El grupo control recibió el cuidado estándar habitual.
<b>Fuentes de financiamiento y conflictos de interés</b>	<p>El ensayo PRINCIPIE se encuentra financiado por la Universidad de Oxford y el Departamento de Salud y Atención Social a través del Instituto Nacional de Investigación en Salud como parte del fondo de respuesta rápida a la investigación del gobierno del Reino Unido.</p> <p>El estudio STOIC fue financiado por el Instituto Nacional de Investigaciones en Salud Centro de Investigaciones Biomédicas y AstraZeneca.</p>

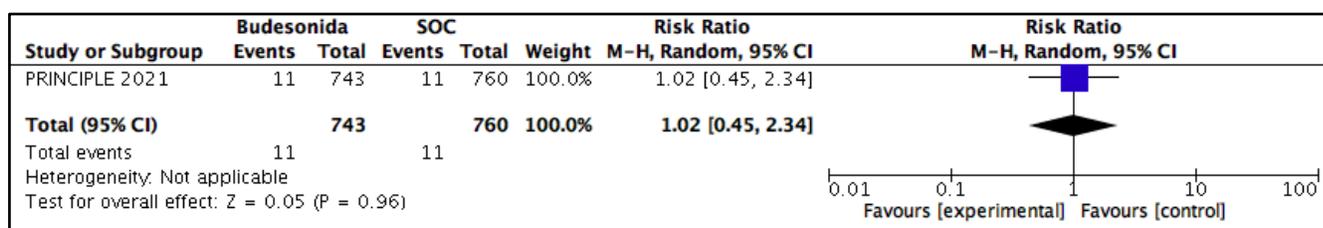
## D. Efectividad, Seguridad del Medicamento y Certeza en la Evidencia.

El efecto absoluto fue estimado a partir del riesgo relativo y el riesgo observado en grupos controles de los estudios incluidos. Los cálculos fueron realizados utilizando el *Software Review Manager* de la Colaboración Cochrane (*Version 5.4. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014*)

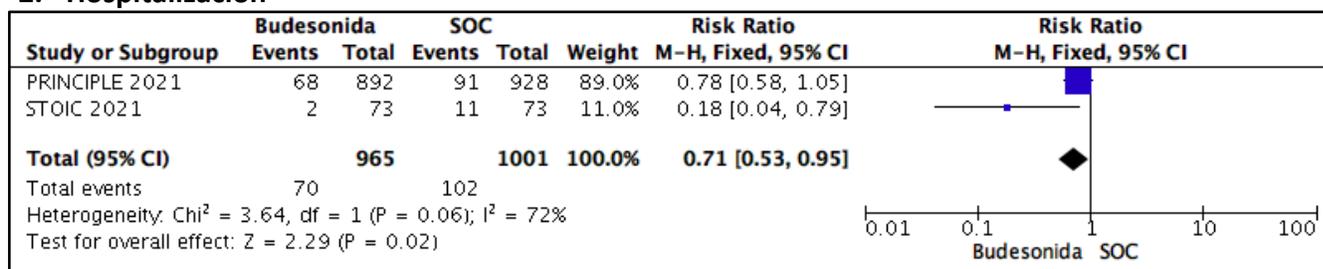
La certeza de la evidencia fue evaluada siguiendo el método GRADE (3,4) que el Ministerio de Salud de Chile ha adoptado como estándar.

### Metaanálisis

#### 1. Ventilación mecánica



#### 2. Hospitalización



### Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

EN PERSONAS CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19 ¿SE DEBE “USAR BUDESONIDA” EN COMPARACIÓN A “NO USAR”?	
Población	Personas con diagnóstico de COVID-19
Intervención	Usar budesonida
Comparación	No usar

Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado			Certeza de la evidencia (GRADE)
		CON budesonida	SIN budesonida	Diferencia (IC 95%)	
<b>Ventilación mecánica</b> seguimiento 28 días	<b>RR 1,02</b> (0,45 a 2,34)  1 estudios (1) 1503 personas	<b>14</b> Por cada 1000	<b>14<sup>a</sup></b> Por cada 1000	<b>0 menos</b> Por cada 1000 (de 8 menos a 19 más)	⊕⊕⊕○ <b>Moderada<sup>b,c</sup></b>
<b>Hospitalización<sup>d</sup></b> seguimiento 28 días	<b>RR 0,71</b> (0,53 a 0,95)  2 estudios (1,2) 1966 personas	<b>Riesgo bajo<sup>e</sup></b>			⊕⊕○○ <b>Baja<sup>b, f, g</sup></b>
		<b>14</b> Por cada 1000	<b>20</b> Por cada 1000	<b>6 menos</b> Por cada 1000 (de 9 a 1 menos)	
		<b>Riesgo moderado<sup>e</sup></b>			
		<b>57</b> Por cada 1000	<b>80</b> Por cada 1000	<b>23 menos</b> Por cada 1000 (de 38 a 4 menos)	
		<b>Riesgo alto<sup>e</sup></b>			

		<b>114</b> Por cada 1000	<b>160</b> Por cada 1000	<b>46 menos</b> Por cada 1000 (de 75 a 8 menos)	
<b>Eventos adversos</b> seguimiento 28 días	-- 1 estudio (1) 1957 personas	En el estudio PRINCIPLE se observaron solo 2 eventos adversos serios en el grupo intervención, los cuales no fueron descritos.			⊕⊕⊕○ <b>Moderada<sup>b</sup></b>
RR: Riesgo relativo. IC: Intervalo de confianza del 95%					
<b>EXPLICACIONES</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>a. El riesgo basal se estimó a partir del riesgo observado en el grupo control.</li> <li>b. Se disminuyó un nivel la certeza de evidencia por riesgo de sesgo. La evidencia proviene casi en su totalidad de un estudio que no fue ciego y que además fue detenido en forma precoz por beneficio.</li> <li>c. Si bien el intervalo de confianza alrededor del efecto relativo incluye el no efecto, el intervalo de confianza alrededor del efecto absoluto va desde un beneficio trivial a un daño pequeño. En ningún caso incluye un beneficio importante para los pacientes. Por este motivo, no se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión.</li> <li>d. Para el desenlace de hospitalización se consideró los datos de hospitalización/muerte, dado que ambos desenlaces no fueron reportados de manera independiente en el estudio PRINCIPLE y muerte es un outcome infrecuente en población ambulatoria.</li> <li>e. El riesgo basal se estimó a partir del Informe Epidemiológico N° 120 elaborado por el Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud de Chile. Este informe reporta un riesgo de hospitalización promedio de 8%. Los estimadores para los riesgos bajos y altos se calcularon mediante estimaciones plausibles a partir del riesgo promedio de 8%</li> <li>f. Si bien se observó heterogeneidad (I<sup>2</sup>=72%), el estimador final se basa casi completamente en los resultados de un solo estudio (con muchos más eventos). Por lo cual no se disminuyó la certeza de la evidencia por inconsistencia.</li> <li>g. Se disminuyó un nivel de certeza en la evidencia, dado que el intervalo de confianza alrededor del efecto absoluto para los riesgos intermedio y alto de hospitalización cruza el umbral de un efecto relevante para los pacientes.</li> </ul>					

## Referencias

1. Ly-Mee Yu, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. medRxiv; 2021.
2. Sanjay Ramakrishnan, et al.. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med; 2021.
3. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):383-394.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Bmj. 2008;336(7650):924-926.

## ANEXO 1: Estrategia de búsqueda

La plataforma COVID-19-LOVE es un sistema que mapea las preguntas PICO a un repositorio desarrollado y mantenido por la fundación Epistemonikos, mediante el cribado de diferentes fuentes relevantes a COVID-19. Al momento de elaborar esta síntesis de evidencia, el repositorio incluía más de 14.000 artículos relevantes para enfermedades por Coronavirus, provenientes de las siguientes bases de datos, registros de ensayos clínicos, servidores de preprints y sitios web relevantes para COVID-19: Epistemonikos database, Pubmed, EMBASE, ICTRP Search Portal, Clinicaltrials.gov, ISRCTN registry, Chinese Clinical Trial Registry, IRCT - Iranian Registry of Clinical Trials, EU Clinical Trials Register: Clinical trials for covid-19, NIPH Clinical Trials Search (Japan) - Japan Primary

Registries Network (JPRN) (JapicCTI, JMACCT CTR, jRCT, UMIN CTR), UMIN-CTR - UMIN Clinical Trials Registry, JRCT - Japan Registry of Clinical Trials, JAPIC Clinical Trials Information, Clinical Research Information Service (CRiS), Republic of Korea, ANZCTR - Australian New Zealand Clinical Trials Registry, ReBec - Brazilian Clinical Trials Registry, CTRI - Clinical Trials Registry - India, DRKS - German Clinical Trials Register, LBCTR - Lebanese Clinical Trials Registry, TCTR - Thai Clinical Trials Registry, NTR - The Netherlands National Trial Register, PACTR - Pan African Clinical Trial Registry, REPEC - Peruvian Clinical Trial Registry, SLCTR - Sri Lanka Clinical Trials Registry, medRxiv Preprints, bioRxiv Preprints, SSRN Preprints, WHO COVID-19 database.

Todas las búsquedas cubrieron el periodo hasta el 21 de abril de 2021.

No se aplicó restricción por fecha o idioma.

La siguiente estrategia se utilizó para recuperar la evidencia pertinente a esta pregunta desde el repositorio descrito más arriba:

<p>(budesonide* OR Pulmicort OR ((inhal* AND (cortico* OR steroid* OR glucocortic*)) OR ICS)) AND ((budesonide* OR Pulmicort OR ((inhal* AND (cortico* OR steroid* OR glucocortic*)) OR ICS)) AND (coronavir* OR coronavirus* OR betacoronavir* OR "beta-coronavirus" OR "beta-coronaviruses" OR "corona virus" OR "virus corona" OR "corono virus" OR "virus corono" OR hcov* OR covid* OR "2019-ncov" OR cv19* OR "cv-19" OR "cv 19" OR "n-cov" OR ncov* OR (wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)) OR "2019-ncov-related" OR "cv-19-related" OR "n-cov-related" OR sars* OR sari OR "severe acute respiratory syndrome" OR antisars* OR "anti-sars-cov-2" OR "anti-sars-cov2" OR "anti-sarscov-2" OR "anti-sarscov-2" OR "post-COVID-19" OR "Not-of-COVID-19" OR "corona patients" OR "article-covid-19" OR "post-covid-19" OR "post-covid" OR "with-covid-19" OR "pre-covid" OR "pre-covid-19" OR "with-covid" OR "anti-covid-19" OR "n-covid" OR "no-covid")</p>	<p>HITS: 403</p>
--	------------------