

Budesonida inhalada en el tratamiento del COVID-19 temprano (STOIC): un ensayo controlado aleatorizado de fase 2, abierto

Sanjay Ramakrishnan *, Dan V Nicolau Jr *, Beverly Langford, Mahdi Mahdi, Helen Jeffers, Christine Mwasuku, Karolina Krassowska, Robin Fox, Ian Binnian, Victoria Glover, Stephen Bright, Christopher Butler, Jennifer L Cane, Andreas Halner, Philippa C Matthews, Louise E Donnelly, Jodie L Simpson, Jonathan R Baker, Nabil T Fadai, Stefan Peterson, Thomas Bengtsson, Peter J Barnes, Richard E K Russell, Mona Bafadhel

Nuffield Department of Clinical Medicine, University of Oxford, Oxford, UK

The Lancet, [doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00171-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00171-5), 9 de abril, 2021

Resumen

Antecedentes. Múltiples informes iniciales, de pacientes ingresados en el hospital con COVID-19, mostraron que los pacientes con enfermedades crónicas de las vías respiratorias estaban significativamente infrarrepresentados en estas cohortes. Presumimos que el uso generalizado de los glucocorticoides inhalados entre estos pacientes fue el responsable de este hallazgo, y analizamos si los glucocorticoides inhalados serían un tratamiento eficaz para el COVID-19 temprano.

Métodos. Realizamos un ensayo controlado, aleatorizado, de fase 2, de grupo paralelo, de etiqueta abierta (esteroides en el COVID-19; STOIC) de budesonida inhalada, en comparación con la atención habitual, en adultos, dentro de los 7 días posteriores al inicio del COVID-19 con síntomas leves.

El ensayo se realizó en la comunidad de Oxfordshire, en el Reino Unido. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir budesonida inhalada o la atención habitual, y fueron estratificados por edad (≤ 40 años o > 40 años), sexo (hombre o mujer) y número de comorbilidades (≤ 1 y ≥ 2). La asignación al azar se realizó mediante la generación de una secuencia aleatoria en bloques, en una proporción de 1: 1.

El polvo seco de budesonida se administró usando un turboinhalador, a una dosis de 400 μ g por dosis. Se pidió a los participantes que tomen 2 inhalaciones, 2 veces al día hasta la resolución de los síntomas.

El criterio de valoración principal fue la visita para atención de urgencia relacionada con el COVID-19, incluida la evaluación del departamento de emergencias u hospitalización, analizada tanto por protocolo, como por población con intención de tratar (ITT).

Los resultados secundarios fueron la recuperación clínica autoinformada (resolución de los síntomas), los síntomas medidos mediante el Cuestionario de Resfriado Común (CCQ, Common Cold Questionnaire) y el InFLUenza Patient Reported Outcome Questionnaire (FLUPRO), la temperatura corporal, las saturaciones de oxígeno en sangre y la carga viral del SARS-CoV-2.

El ensayo se detuvo temprano, después de que una revisión estadística independiente concluyera que el resultado del estudio no cambiaría con una mayor inscripción de participantes. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT04416399.

Hallazgos. Del 16 de julio al 9 de diciembre del 2020, se reclutó y se evaluó la elegibilidad de 167 participantes. 21 no reunieron criterios de elegibilidad y fueron excluidos. Se asignaron al azar 146 participantes: 73 a la atención habitual y 73 a la budesonida.

Para la población por protocolo ($n = 139$), el resultado primario ocurrió en diez (14%) de 70 participantes en el grupo atención habitual, y en uno (1%) de 69 participantes en el grupo de budesonida (diferencia en proporciones $0 \cdot 131$, IC del 95% $0 \cdot 043$ a $0 \cdot 218$; $p = 0,004$). Para la población por ITT, el resultado primario ocurrió en 11 (15%) participantes en el grupo de atención habitual, y en 2 (3%) participantes en el grupo de budesonida (diferencia en proporciones $0,123$; IC del 95% $0 \cdot 213$; $p = 0,009$). El número necesario a tratar con budesonida inhalada, para reducir el deterioro del COVID-19, fue de 8.

La recuperación clínica fue 1 día más corta en el grupo de budesonida, en comparación con el grupo de atención habitual (mediana de 7 días [IC del 95%: 6 a 9] en el grupo de budesonida frente a 8 días [7 a 11] en el grupo de atención habitual; prueba de rango logarítmico $p = 0,007$).

El promedio de días con fiebre, en los primeros 14 días, fue menor en el grupo de budesonida (2%, DE 6), que el grupo de la atención habitual (8%, DE 18; prueba de Wilcoxon $p = 0 \cdot 051$), y la proporción de participantes con al menos 1 día de fiebre fue menor en el grupo de budesonida, en comparación con el grupo de atención habitual. Se requirió medicación antipirética según necesidad una menor proporción de días en el grupo de budesonida, en comparación con el grupo de atención habitual (27% [IQR 0-50] versus 50% [15-71]; $p = 0 \cdot 025$).

Menos participantes asignados a budesonida tenían síntomas persistentes en los días 14 y 28, en comparación con los participantes que recibieron la atención habitual (diferencia en proporciones $0 \cdot 204$, IC del 95%: $0 \cdot 075$ a $0 \cdot 334$; $p = 0 \cdot 003$).

El cambio medio en la puntuación total de CCQ y FLUPro durante 14 días, fue significativamente mejor en el grupo de budesonida, en comparación con el grupo de atención habitual (CCQ diferencia media $-0 \cdot 12$, IC del 95% $-0 \cdot 21$ a $-0 \cdot 02$ [$p = 0 \cdot 016$]; diferencia media de FLUPro $-0 \cdot 10$, 95% CI $-0 \cdot 21$ a $-0 \cdot 00$ [$p = 0 \cdot 044$]).

La saturación de oxígeno en sangre y la carga de SARS-CoV-2, medida por el umbral del ciclo, no fueron diferentes entre los grupos.

La budesonida fue segura, y solo cinco (7%) participantes informaron eventos adversos autolimitados.

Interpretación. La administración temprana de budesonida inhalada redujo la probabilidad de necesitar atención médica urgente y redujo el tiempo de recuperación del COVID-19 temprano.

Financiamiento. National Institute for Health Research Biomedical Research Centre y AstraZeneca.

Investigación en contexto

Evidencia antes de este estudio

La mayoría de las intervenciones estudiadas para la pandemia del COVID-19 se centran en los pacientes hospitalizados. Se necesitan con urgencia tratamientos relevantes y ampliamente disponibles para el COVID-19 leve. Se realizaron búsquedas en PubMed y ClinicalTrials.gov. entre el 20 de enero y el 23 de marzo de 2020, para todos los estudios sobre COVID-19, utilizando los términos de búsqueda "grave", "comunidad", "COVID-19", "corticosteroides inhalados", "glucocorticoides inhalados", "asma" y "EPOC", publicados desde el 31 de diciembre de 2019, en inglés o traducido al inglés. De esta búsqueda, no identificamos ensayos clínicos que examinen el tratamiento o la intervención de glucocorticoides inhalados en el COVID-19 temprano.

Los estudios observacionales disponibles mostraron un riesgo reducido de COVID-19 en pacientes con asma o EPOC y, por lo tanto, se planteó la hipótesis de que la inhalación de los corticosteroides podrían tener un papel protector en la infección por SARS-CoV-2. Hasta la fecha, no se han publicado ensayos clínicos que evalúen la eficacia de los corticosteroides inhalados.

Valor agregado de este estudio

En este ensayo de fase 2 de grupo paralelo, de etiqueta abierta, controlado, con budesonida inhalada, cuando se administra a adultos con COVID-19 temprano, se redujo la probabilidad de requerir atención urgente, de consultar en el departamento de emergencias u hospitalización. También hubo una resolución más rápida de la fiebre, un conocido marcador de mal pronóstico en el COVID-19, y la resolución de los síntomas en un cuestionario autoinformado, fue más rápida. Había menos participantes con síntomas persistentes de COVID-19 en los días 14 y 28 después de la terapia con budesonida, en comparación con la atención habitual.

A nuestro conocimiento, este es el primer ensayo intervencionista para estudiar la eficacia de los corticosteroides inhalados en el COVID-19 temprano.

Implicaciones de toda la evidencia disponible

El ensayo STOIC proporciona la primera intervención potencialmente eficaz en el COVID-19 temprano. Al evaluar el uso de los recursos, el estudio ofrece una opción interesante para ayudar con la presión mundial sobre los sistemas de salud debido a la pandemia de COVID-19. Los datos de este estudio también sugieren un tratamiento potencialmente eficaz para prevenir la morbilidad por síntomas persistentes de COVID-19.

Introducción

La pandemia del COVID-19 es la pandemia más grave de ha ocurrido en más de 100 años, con importante mortalidad y morbilidad en todo el mundo. Aparte de la edad, obesidad y sexo,^{1,2} no hay predictores claros que pronostiquen quién necesitará atención hospitalaria entre los pacientes con COVID-19.

El inicio de COVID-19 suele ser leve,³ proporcionando una ventana potencial para intervenir antes del desarrollo de una enfermedad grave.^{1,2} Hasta la fecha, la mayoría de los estudios se han centrado en la investigación y el tratamiento de los pacientes ingresados al hospital con COVID-19 grave.⁴ Sin embargo, hay poco conocimiento sobre los blancos terapéuticos en el COVID-19 temprano para prevenir la progresión y el deterioro clínico, aunque se están estudiando tratamientos como los anticuerpos monoclonales.⁵

En los primeros informes de China,^{1,2} Italia,⁶ y Estados Unidos,⁷ describiendo a pacientes con COVID-19 ingresados en el hospital, los pacientes con asma y con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) estaban significativamente infrarrepresentados.

Planteamos la hipótesis de que esta infrarrepresentación podría ser debido al uso generalizado de glucocorticoides inhalados en estos pacientes.⁸ Además, la principal indicación del uso de glucocorticoides inhalados en pacientes con asma y EPOC es para reducir las exacerbaciones, que a menudo son reconocidas como de causa viral.⁹ Los estudios in vitro han demostrado que los glucocorticoides inhalados reducen la replicación de SARS-CoV-2 en las células epiteliales de las vías respiratorias,¹⁰ además de la regulación a la baja de la expresión de los genes de ACE2 y TMPRSS2, que son críticos para la entrada del virus a las células.¹¹

A continuación, presentamos el análisis de los esteroides en ensayo COVID-19 (STOIC), un ensayo de fase 2 diseñado para evaluar la eficacia del corticoides inhalados ampliamente utilizado budesonida, en individuos con COVID-19 en la comunidad. Examinamos el efecto de la budesonida inhalada sobre la probabilidad de atención de urgencia o de hospitalización, recuperación clínica y los parámetros de la fisiología, como la temperatura y la oxigenación. Nosotros también evaluamos el efecto de la budesonida inhalada sobre la carga viral del SARS-CoV-2.

Métodos

Diseño del estudio y participantes

STOIC fue un ensayo clínico de grupo paralelo, de etiqueta abierta, aleatorizado, de fase 2 realizado en la comunidad en Oxfordshire, Reino Unido. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de Fulham, Londres (20 / HRA / 2531) y la Autoridad Nacional de Investigaciones Sanitarias. El protocolo está disponible en línea.

Los adultos mayores de 18 años con síntomas de COVID-19 (tos y fiebre de nueva aparición o anosmia, o ambos) dentro de los 7 días, fueron elegibles para su inclusión.

Se excluyó a los participantes si habían consumido recientemente (dentro de 7 días) glucocorticoides inhalados o sistémicos, o si tenían una alergia conocida o contraindicación para inhalar budesonida.

La contratación para el estudio se realizó a través de redes de atención primaria, de los sitios de prueba locales de COVID-19 y a través de publicidad multicanal. Los voluntarios pudieron ponerse en contacto con el personal del estudio a través de los números de teléfono anunciados o de correo electrónico, y toda la información de los participantes estuvo públicamente disponible en el sitio web del estudio. Todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito.

Aleatorización

Los participantes fueron asignados al azar a la atención habitual o a budesonida, estratificados por edad del participante (≤ 40 años o > 40 años), sexo y número de comorbilidades (≤ 1 o ≥ 2).

La secuencia de aleatorización se creó utilizando un método generación de números al azar y la asignación a cada grupo se realizó mediante asignación aleatoria en bloques en una proporción de 1: 1. La budesonida fue de etiqueta abierta.

Procedimientos

Los participantes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron asignado a la atención habitual o a la intervención con budesónida inhalada en polvo seco (Pulmicort Turbuhaler, AstraZeneca, Gotemburgo, Suecia) a una dosis de 800 μg (dos inhalaciones), dos veces al día. El cuidado habitual era la terapia de apoyo, con el Servicio Nacional de Salud (NHS) que indicaba a los pacientes con síntomas de COVID-19 tomar antipiréticos para la fiebre (paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos como la aspirina e ibuprofeno) y miel para la tos.

Los participantes fueron vistos en sus hogares en la asignación al azar (día 0), día 7 y día 14 por una enfermera respiratoria investigadora, para obtener el consentimiento informado escrito, proporcionar los inhaladores y recolectar (auto-realizado) el hisopado nasofaríngeo para realizar la RT-PCR de SARS-CoV-2 (apéndice p 2).

Cada participante recibió un diario de síntomas en papel, un oxímetro de pulso calibrado y termómetro para el monitoreo domiciliario diario. Todos los participantes fueron contactados por teléfono todos los días para registrar la saturación de oxígeno y la temperatura, y para ser evaluado por cualquier evento adverso por el equipo de estudio. A los participantes asignados a budesonida se les pidió que dejaran de tomar el inhalador cuando sintieran que se habían recuperado (recuperación de síntomas autoinformada) o si alcanzaban el resultado primario; todos los participantes cesaron el monitoreo diario (incluidas las llamadas telefónicas diarias) cuando los síntomas se habían resuelto (recuperación sintomática autoinformada) o si se logró el resultado primario. Al día 28, todos los participantes del estudio fueron vistos en el centro de pruebas y se realizó una prueba de anticuerpos séricos contra el SARS-CoV-2.

Resultados

El resultado primario se definió como la visita para atención de urgencia asociada al COVID-19, incluidas las visitas para evaluación al departamento de emergencias o la hospitalización. Durante la pandemia, se animó al público del Reino Unido a ponerse en contacto con un gobierno a través de una línea telefónica de asesoramiento antes de acudir al departamento de emergencias y a centros de práctica general específicos de COVID-19, creados para pacientes que se estaban deteriorando en el hogar para recibir tratamiento médico, incluido el traslado al hospital.

Los resultados secundarios fueron la recuperación clínica, definida por el tiempo autoinformado hasta la resolución de los síntomas virales medidos por el Common Cold Questionnaire (CCQ)¹² y por el InFLUenza Patient-Reported Outcome (FLUPro)¹³; las saturaciones de oxígeno en sangre y la temperatura corporal; y la carga viral de SARSCoV-2.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para comparar las variables entre los grupos de budesonida y de atención habitual. Se realizaron pruebas estadísticas paramétricas o no paramétricas. Para

las variables continuas, la diferencia entre los tratamientos en las medias o medianas, y se informaron los correspondientes IC del 95%. Para las variables continuas, se aplicaron modelos ANCOVA de factor fijo (pruebas t) ajustados para el tratamiento, grupo de edad (> 40 años o ≤40 años), sexo, número de comorbilidades basales (≤1 o ≥2), y se aplicó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para comparar el grupo budesonida y el grupo de atención habitual. Se informaron para las variables categóricas, el número y el porcentaje de pacientes, y se informaron para cada grupo de tratamiento, y se usaron χ^2 pruebas para comparar los grupos de tratamiento. El CI para la diferencia de proporción fue por aproximación normal (Wald). Los tiempos hasta la recuperación clínica autoinformada y la recuperación de los síntomas de FLUPro se analizaron utilizando el Método de Kaplan-Meier y presentado como la mediana del tiempo al evento con IC del 95%. Las comparaciones entre los dos los grupos se realizaron con la prueba de rango logarítmico; los participantes que no tuvieron un evento de resultado primario a los 28 días fueron censurados. Los análisis de sensibilidad para los participantes con infección confirmada por SARS-CoV-2 también se realizaron para el resultado primario. Todas las pruebas se realizaron a un 5% de nivel de significancia a los 2 lados y todos los resultados comparativos son presentados como estadísticamente significativos con un IC del 95% e informados de acuerdo con la declaración CONSORT.

Los datos faltantes de las visitas del estudio y del seguimiento diario fueron manejados por la última observación llevada adelante para temperatura, saturaciones de oxígeno y tiempo hasta la resolución de los síntomas por FLUPro. Para la puntuación total de FLUPro y los gráficos de series de tiempo de dominio individual, los datos faltantes fueron manejados por la última observación llevada adelante o imputación de puntuación cero para la resolución de síntomas autoinformados. Se determinó que faltaban menos del 1% de los datos. Las simulaciones estocásticas post-hoc de un ensayo virtual con el mismo diseño del estudio, criterio de valoración principal y duración, y de la detección de la comunidad, se presentan en su totalidad en el apéndice (págs. 3-4). Todos los valores de p se informan hasta un máximo de tres lugares decimales. Más detalles están disponibles en el apéndice (págs. 3-4).

Al inicio del estudio en marzo de 2020, y usando los datos publicados disponibles en ese momento,^{1,2} asumimos que el 20% de todos los casos de COVID-19 eran graves y requerirían hospitalización. Utilizando el 80% de potencia a un nivel de 0,05, requeríamos 199 pacientes en cada grupo para mostrar una reducción del 50% de las visitas de atención urgente u hospitalizaciones. El resultado primario se analizó tanto para la población por protocolo como por intención de tratar (ITT). La población por protocolo se definió como la población que recibió el tratamiento del estudio y tuvo al menos 1 día de observaciones del estudio. La población ITT se definió como todos los participantes que fueron asignados al azar a un grupo de estudio.

El equipo de estudio solicitó una revisión estadística independiente del comité de seguimiento el 9 de diciembre de 2020, debido a la reducción del reclutamiento después del segundo cierre nacional en Inglaterra, a la implementación de la vacuna COVID-19, y a consideraciones éticas del resultado primario. Se utilizaron criterios de parada a priori para determinar la futilidad de la contratación adicional (apéndice p. 20). Se utilizaron los paquetes de estadística R versión 4, Gauss versión 21 y la versión SAS.^{9,4} El ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT04416399.

Papel de la fuente de financiación

El estudio fue financiado por el Instituto Nacional de Centro de Investigación Biomédica de Investigación en Salud (NIHR) y AstraZeneca (Gotemburgo, Suecia). Los financiadores -8no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación, análisis, e interpretación de los datos, la redacción del artículo o decisión publicar el estudio.

Resultados

Del 16 de julio al 9 de diciembre de 2020, se reclutaron 167 participantes y se evaluado para determinar su elegibilidad. 21 no cumplieron con los criterios y fueron excluidos. 146 participantes fueron aleatoriamente asignados: 73 a la atención habitual y 73 a la budesonida. 139 participantes fueron incluidos en el análisis por protocolo, con 70 participantes en el grupo de budesonida y 69 participantes en el grupo de atención habitual (**figura 1**).

146 participantes fueron incluidos en el análisis ITT, con 73 participantes en el grupo de budesonida y 73 participantes en el grupo de atención habitual. Las características de los participantes fueron similares entre los grupos de estudio, como se muestra en la tabla (**apéndice p 6**). La infección por SARS-CoV-2, medida por RT-PCR, se detectó en 137 (94%) participantes. Se detectó conversión serológica en 67 (55%) de 122 muestras. La mediana de la duración de los síntomas antes de la aleatorización fue de 3 días (IQR 2-4). El tiempo medio para la resolución de los síntomas fue de 7 días (5-11). La budesonida fue tomado durante una mediana de duración de 7 días (4–10).

El ensayo se detuvo antes de tiempo, después de que la revisión independiente de las estadísticas concluyó que el resultado del estudio no cambiaría con más inscripción de participantes.

Se realizaron simulaciones con bootstrap para determinar el poder condicional para una evaluación de una parada anticipada, utilizando las decisiones a priori descritas en el apéndice (pág. 20). La potencia estimada fue superior al 99% utilizando tanto la población total ($n = 124$) y, en el momento de la simulación, el análisis de sensibilidad para el subgrupo conocido de pacientes con SARS-CoV-2 positivos ($n = 78$).

Para la población ITT, el resultado primario ocurrió en 11 (15%) participantes en el grupo de atención habitual y dos (3%) participantes en el grupo de budesonida (diferencia en proporción $0 \cdot 123$, 95% CI $0 \cdot 033-0 \cdot 213$; $p = 0,009$).

En el análisis por protocolo, el resultado primario ocurrió en 10 (14%) participantes en el grupo de atención habitual y 1 (1%) participante en el grupo de budesonida (diferencia en proporciones $0 \cdot 131$, 95% CI $0 \cdot 043-0 \cdot 218$; $p = 0 \cdot 004$), lo que indica una reducción del riesgo relativo del 91% para la budesonida. El número necesario a tratar con budesonida inhalada, para reducir la atención de urgencia u hospitalización relacionada con COVID-19, fue de 8. El análisis de sensibilidad en los participantes con COVID-19 confirmado (8[14%] en el grupo de atención habitual versus 1 [2%] en el grupo de budesonida), mostró que la diferencia en las proporciones fue de 0,125 (IC del 95% $0 \cdot 035-0 \cdot 216$; $p = 0,007$). No hubo diferencia en los participantes con un evento de resultado primario comparado con los participantes sin un evento de resultado primario (apéndice p 7). Para todos los eventos de resultado primario en la población por protocolo, 3 participantes tuvieron disnea, con saturaciones de oxígeno por debajo del 94%; 1 desarrolló cetoacidosis diabética; 1 desarrolló una lesión renal aguda; en 1

había sospechado embolia pulmonar; 1 tenía sospecha de fracturas costales; 3 fueron vistos al menos 2 veces por un médico generalista fuera de horario (incluyendo un participante en el grupo budesonida); y 1 fue visto por un paramédico el día 6 y posteriormente visto de nuevo por un médico generalista el día 8 y enviado al departamento de emergencias, donde fueron admitidos directamente a la Unidad Respiratoria Intermedia, y requirieron ventilación con presión positiva continua durante 8 días. Todos los participantes no ingresados en el hospital se sometieron a controles telefónicos diarios con el equipo de médicos generales de COVID-hub.

En la población por protocolo, los datos clínicos autoinformados de la recuperación fueron 1 día antes con budesonida en comparación con la atención habitual (mediana de 7 días [IC del 95%: 6-9] frente a 8 días [7-11]; prueba de rango logarítmico $p = 0,007$; Figura 2). El tiempo medio para la recuperación fue de 8 días (DE 5) en el grupo de budesonida y 12 días (DE 8) en el grupo de atención habitual. Un análisis de sensibilidad mayor para la recuperación clínica en los participantes con infección por SARS-CoV-2, mostró tiempos medianos similares a la recuperación (7 días [IC 95% 6-9] frente a 8 días [7-10]; $p = 0,012$; apéndice p 10). En el día 14, se autoinformó la presencia de síntomas en 7 (10%) participantes asignados aleatoriamente a budesonida en comparación con 21 (30%) participantes al azar asignados a la atención habitual (diferencia en la proporción $0,204$, IC del 95%: $0,075-0,334$; $p = 0,003$).

En la población por protocolo, la proporción media de días con fiebre documentada ($\geq 37,5^\circ\text{C}$) durante los primeros 14 días, fue 2% (DE 6) en la de budesonida y 8% (18) en los grupos de atención habitual (prueba de Wilcoxon $p = 0,051$; Mediana de Hodge-Lehmann 0%, IC del 95%: 0 a 0). Ocho (11%) participantes en la rama budesonida y 16 (23%) participantes en el grupo de atención habitual tuvieron al menos 1 día de fiebre (diferencia en la proporción $0,067$, IC del 95%: $-0,678$ a $0,242$; $p = 0,076$). Las parcelas de violín que muestran la distribución de las temperaturas más altas agrupadas se presentan en la **figura 3**, demostrando una media estadísticamente más alta en el grupo de atención habitual (diferencia de medias $0,49$; IC del 95%: $0,32$ a $0,66$; $p < 0,001$). Las gráficas de temperatura relativas al día de la aleatorización mostraron que la temperatura cayó más rápido en la rama budesonida en comparación con el grupo de atención habitual (apéndice p 11). La proporción mediana del total de días que los participantes requirieron antipiréticos según fuera necesario (paracetamol, aspirina o ibuprofeno) en los grupos de budesonida fue del 27% (IQR 0-50) y en el grupo de atención habitual fue del 50% (15-71; Prueba de Wilcoxon $p = 0,025$).

La resolución de los síntomas en el día 14, según lo definido por el Manual de usuario de FLUPro, ocurrió en 55 (82%) participantes en el grupo de budesonida y 49 (72%) participantes en el grupo de atención habitual (diferencia en proporciones $0,100$, IC del 95%: $-0,040$ a $0,241$; $p = 0,166$); mientras que la mediana de tiempo hasta la resolución de los síntomas según lo medido por el FLUPro fue de 3 días (IC del 95%: 2 a 5) en el grupo de budesonida y 4 días (3 a 6) en el grupo de atención habitual (prueba de rango logarítmico $p = 0,080$; apéndice p 12). El cambio medio en la puntuación total de FLUPro entre los días 0 y 14 en el grupo de budesonida fue $-0,65$ ($-0,80$ a $-0,50$) y en el grupo de atención habitual fue $-0,54$ ($-0,69$ a $-0,40$; diferencia de medias de $-0,10$, IC del 95% $-0,21$ a $-0,00$; $p = 0,044$). El cambio medio de las puntuaciones diarias de FLUPro para la carga total de síntomas y los dominios individuales se muestran en la **figura 4**. La media del cambio de los dominios FLUPro mostró que los síntomas sistémicos los síntomas fueron significativamente mayores con budesonida en comparación con la atención habitual (**apéndice p 8**). El cambio promedio en la puntuación total de CCQ entre los días 0 y 14 en el grupo de budesonida fue de $-0,49$ (IC del

95%: -0.63 a -0.35) y en el grupo de atención habitual fue -0.37 (-0.51 a -0.24 ; diferencia de medias -0.12 , IC del 95% -0.21 a -0.02 ; $p = 0.016$). La puntuación media diaria de síntomas CCQ se presenta en el apéndice (p. 13).

La proporción de días con saturaciones de oxígeno de 94% o menos, durante los primeros 14 días, fue 19% (DE 24) en el grupo de budesonida y 22% (27) en el grupo de atención habitual (prueba de Wilcoxon $p = 0.627$; Hodge-Lehmann mediana 0, IC del 95%: -0.07 a 0). Durante los primeros 14 días, 41 (59%) participantes en el grupo de budesonida y 40 (58%) participantes en el grupo de atención habitual tenían al menos 1 día con saturaciones de oxígeno del 94% o menos (diferencia en proporciones 0.006, IC del 95% -0.158 a 0.170 ; $p = 0.943$).

El umbral de ciclo mediano de la carga viral de SARS-CoV-2 del hisopado nasofaríngeo en el día 0 fue 32.1 (IQR 21.7 – 40.0), el día 7 fue 35.3 (32.4 a 40.0), y el día 14 fue 36.4 (34.2 a 40.0). La reducción del umbral de ciclo fue significativamente diferente entre las visitas 1 y 2 para ambos grupos de estudio (Pares emparejados de Wilcoxon $p = 0.063$ budesonida, $p = 0.004$ cuidado usual; apéndice p 14); pero no entre grupos (cambio medio entre las visitas 1 y 2 en la budesonida fue de 3.20 [IC del 95%: 0.46 a 5.94] y la atención habitual fue de 3.75 [100 a 6,50]; diferencia de medias -0.55 , IC del 95% -2.39 a 1.29 ; $p = 0.554$).

El perfil de seguridad de budesonida fue el esperado, con un evento adverso informado en 5 participantes (cuatro tenían dolor de garganta; uno tuvo mareos). Todos fueron autolimitados y se resolvieron completamente al cesar la budesonida.

Las simulaciones estocásticas, en un estudio post-hoc de diseños gemelos virtuales, mostró que la razón de probabilidades diaria, de alcanzar el resultado primario, se redujo con budesonida un factor significativo de 30 veces (**figura 5**).

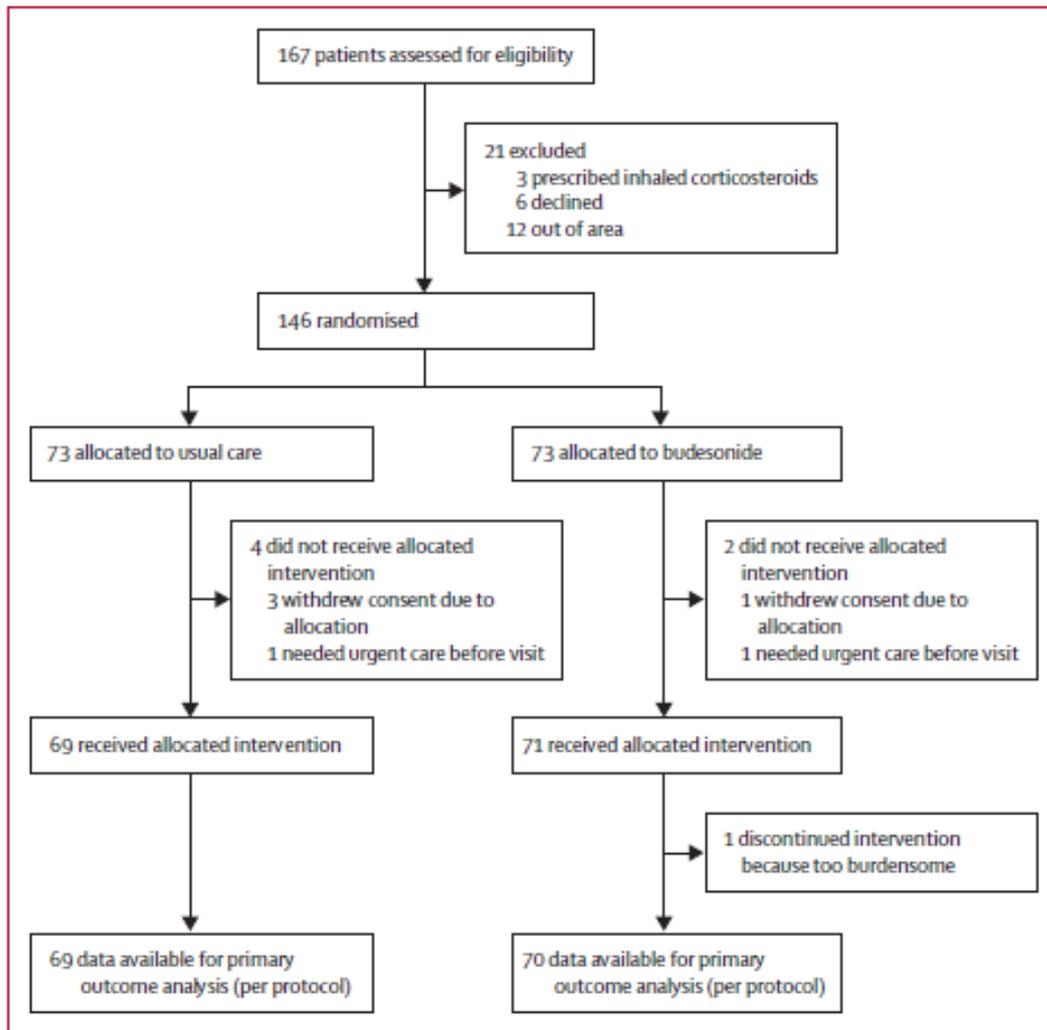


Figure 1: Trial profile

	Budesonide (n=70)	Usual care (n=69)
Age, years*	44 (19-71)	46 (19-79)
Sex		
Female	39 (56%)	41 (59%)
Male	31 (44%)	28 (41%)
Race or ethnicity		
White	65 (93%)	64 (93%)
Non-White	5 (7%)	5 (7%)
Body-mass index, kg/m ²	27 (4-9)	26 (4-6)
Number of comorbidities†	1 (0-2)	1 (0-1)
Cardiovascular disease	6 (9%)	6 (9%)
Diabetes	3 (4%)	4 (6%)
Past or current history of asthma	11 (16%)	10 (14%)
Duration of symptoms, days†	3 (2-5)	3 (2-4)
Evidence of COVID-19-positive status	66 (94%)	65 (94%)
Presence of symptoms at baseline		
Cough	55 (79%)	48 (70%)
Fever	49 (70%)	44 (64%)
Headache	40 (57%)	38 (55%)
Fatigue	32 (46%)	23 (33%)
Loss of sense of smell or taste	25 (36%)	30 (43%)
Gastrointestinal symptoms	11 (16%)	12 (17%)
Breathlessness	11 (16%)	11 (16%)
Myalgia	6 (9%)	10 (14%)
Nasal symptoms	3 (4%)	5 (7%)
Sore throat	0 (0%)	2 (3%)
Chest pain or tightness	4 (6%)	1 (1%)
Other	7 (10%)	8 (12%)
Highest temperature recorded, °C†‡	36.6 (36.2-37.1)	36.6 (35.5-38.3)
Lowest oxygenation recorded, percent saturation†‡	96% (95-97)	96% (95-97)
SARS-CoV-2 viral cycle threshold‡	32.6 (22.4-39.4)	31.8 (15.6-40.0)

Data are mean (SD) or n (%), unless stated otherwise. *Mean (range). †Median (IQR). ‡At randomisation.

Table: Characteristics of study participants in the per-protocol population at study enrolment

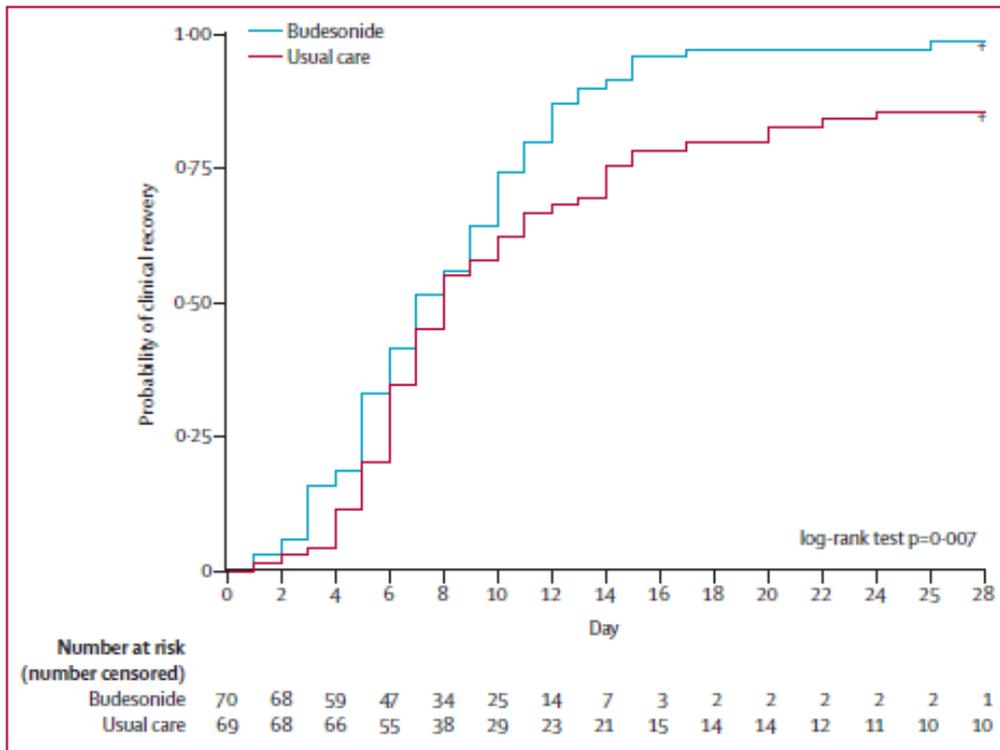


Figure 2: Time to self-reported clinical recovery of per-protocol population using data censoring for primary outcome

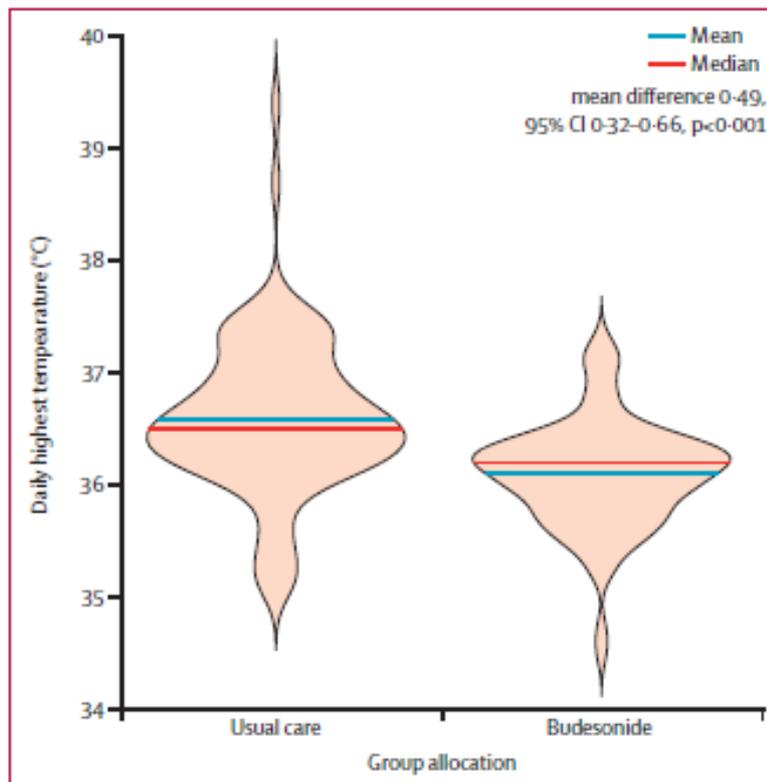


Figure 3: Violin plots of pooled peak (maximum) temperatures in the budesonide and usual care group

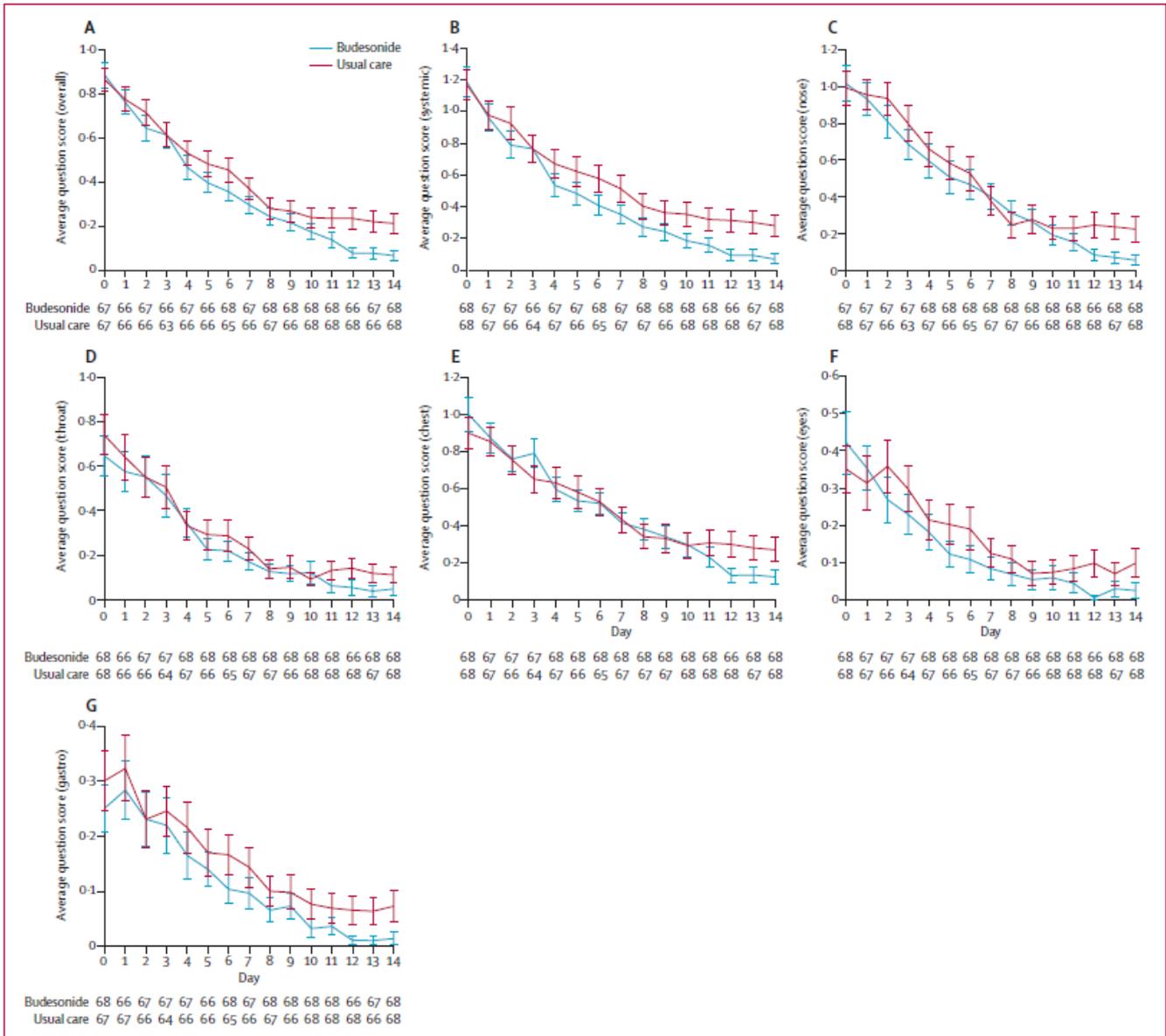


Figure 4: Daily mean scores over 14 days using the FLUPro questionnaire

(A) Total symptoms. (B) Systemic symptoms. (C) Nasal symptoms. (D) Throat. (E) Chest. (F) Eyes. (G) Gastrointestinal. Vertical bars indicate standard error.

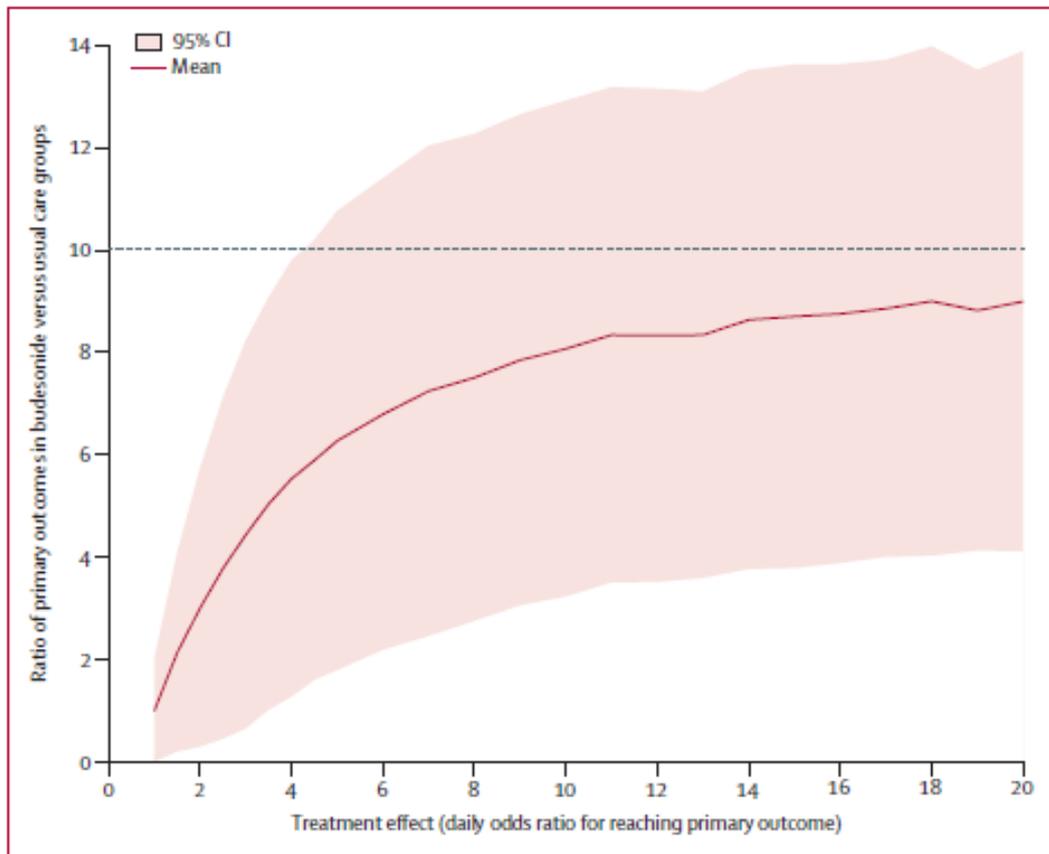


Figure 5: Post-hoc stochastic simulation of daily odds ratio of reaching the primary outcome
 Relationship between treatment effect, here defined as the daily ratio of the odds of reaching primary outcome, in the usual care versus budesonide groups (horizontal axis) and the ratio of primary event outcomes in the usual care versus budesonide groups at trial completion (vertical axis). Plots derived from numerical simulations of the stochastic virtual twin trial. These indicate that to observe our findings (dotted line), then the daily treatment effect needed represents approximately 3000% (30x) reduction in the daily odds of reaching primary outcome (mean solid line; 95% CI shaded area).

Discusión

Hemos demostrado que el glucocorticoide inhalado budesonida, administrada por un período breve, podría ser un tratamiento eficaz del COVID-19 temprano en adultos. Este efecto, con una reducción relativa del 91% del deterioro es equivalente a la eficacia observada después del uso de vacunas COVID-19¹⁴ y mayores que las informadas en cualquier tratamiento utilizado en pacientes hospitalizados y en pacientes con COVID-19 grave.¹⁵ Nuestro estudio mostró un 14% de incidencia de la necesidad de atención médica urgente y esto es consistente con otros estudios basados en la comunidad.¹⁶ Nuestros hallazgos indican que los eventos de resultado primario no fueron eventos leves, a pesar de ocurrir en participantes con una edad media de 45 años, con un espectro de complicaciones del COVID-19, por el deterioro de una afección premórbida (cetoacidosis diabética), la necesidad de apoyo respiratorio prolongado. Aunque hay una indicación para apuntar a la población en riesgo de enfermedad grave, como personas mayores y pacientes más frágiles con infección por SARS-CoV-2, el entorno del mundo real muestra que la mayoría de la población que contraen COVID-19 no son viejos, y solo el 9% de la población es mayor de 65 años.¹⁷ Además, no sería ético ignorar los síntomas y omitir el tratamiento para una persona más joven que tiene un menor riesgo poblacional de tener COVID-19 grave. Durante el estudio, el enfoque del manejo local del COVID-19 cambió a dirigir

a los pacientes a centro de atención de COVID-19, como sustituto de la asistencia al departamento de emergencias. A pesar de esto, nosotros pudimos ver que la mayoría de los eventos de resultado primario requirieron una evaluación hospitalaria.

Los amplios criterios de inclusión hacen que la intervención de este estudio de este estudio sea relevante para los sistemas de salud en todo el mundo.

La budesonida inhalada es un tratamiento simple, seguro, bien estudiado, económico y ampliamente disponible. El número de los participantes que necesitaban tratar para prevenir un aumento del uso de recursos sanitarios es de 8, y combinado con el período de tratamiento corto requerido para lograr el beneficio, hace que esta intervención sea potencialmente asequible y escalable el para COVID-19 temprano. Esto es especialmente significativo en los países de ingresos medios y bajos, donde la mayoría de los tratamientos COVID-19 actualmente aprobados es poco probable que llegue a los pacientes como consecuencia de una asistencia sanitaria variable.¹⁸ Por ejemplo, aunque la dexametasona es un medicamento ampliamente disponible y de bajo costo, con eficacia en reducir la mortalidad en cuidados intensivos y COVID-19 grave,¹⁹ y existe potencial de los anticuerpos monoclonales en el COVID-19 temprano,⁵ esto es desafortunadamente irrelevante en los países con cuidados intensivos, capacidad hospitalaria o sistemas sanitarios en funcionamiento limitados.²⁰

Además, en los países de altos ingresos, la budesonida inhalada podría funcionar como un complemento coadyuvante para reducir la presión sobre los sistemas de atención de la salud hasta que se pueda lograr la vacunación contra SARS-CoV-2. Además, es poco probable que la eficacia de la budesonida inhalada se vea afectada por las variantes emergentes del SARS-CoV-2, que ha sido una fuente de preocupación con la implementación de la vacuna.²¹

Seleccionamos esta intervención de tratamiento debido a la observación inesperada de una subrepresentación de los pacientes con asma y EPOC con COVID-19 grave.²² Este hallazgo de las primeras cohortes hospitalizadas en Wuhan^{1,2} estaba en desacuerdo con las pandemias virales respiratorias anteriores, como la influenza H1N1.²³ La terapia común entre estas enfermedades pulmonares son los glucocorticoides inhalados, ya sea como constituyente de una terapia simple, dual o triple. Además, los glucocorticoides inhalados se encuentran entre los medicamentos más recetados de cualquier clase en todo el mundo, catalogado por la OMS como medicamentos esenciales. Además, la evidencia de la utilidad de los glucocorticoides inhalados, para reducir las exacerbaciones virales de asma, se conocen desde hace muchas décadas,²⁴ mientras que la budesonida inhalada ha mostrado un efecto reductor de la replicación de rinovirus in vitro.²⁵ Además de ser una terapia solo de mantenimiento y alivio, ha sido previamente demostrado que genera una reducción en las hospitalizaciones por asma después de la influenza o resfriado común (frecuentemente un coronavirus);⁹ mientras que los informes recientes en asmáticos con SARS-CoV-2 han mostrado efectos protectores en repetidas oportunidades.²⁶⁻²⁸

En el ensayo RECOVERY,¹⁹ la eficacia de la dexametasona para la enfermedad grave también respalda nuestros hallazgos, mientras que hay plausibilidad de que el efecto inmunomodulador de la inhalación de los glucocorticoides también pueden aplicarse a cualquier epidemia viral futura, pero esto requiere una mayor evaluación.

Encontramos que la budesonida inhalada también mostró beneficios en los resultados secundarios, con una resolución de síntomas más rápida en los pacientes tratados con budesonida, ya sea medida utilizando un autoinforme de recuperación de síntomas, o definido como la normalización de las recopilaciones prospectivas puntuaciones de síntomas medidas

con el FLUPro¹³ o el CCQ.¹² Hubo una población significativamente mayor de participantes asignados aleatoriamente a budesonida que estuvieron libres de síntomas a los 14 días en comparación con los participantes asignados al azar a la atención habitual. En la resolución de síntomas medidos utilizando la recuperación de síntomas autoinformada, FLUPro y CCQ mostraron síntomas continuos el día 28 en participantes en el brazo de atención habitual en comparación con el brazo de budesonida. Frente a la naturaleza evolutiva de la cronicidad de los síntomas después del COVID-19, nuestro hallazgo de un impacto tanto en el informe del paciente de los síntomas, como los síntomas medidos, son importantes.²⁹ En el Reino Unido, hasta el 20% de los pacientes³⁰ refieren síntomas persistentes 5 semanas después de COVID-19. Por lo tanto, nuestros hallazgos también sugieren que la intervención con un glucocorticoide inhalado podría afectar tasa de síntomas persistentes a largo plazo en COVID-19 (COVID largo); y debe investigarse más a fondo en vista del considerable impacto en la salud y en la economía a largo plazo del COVID largo. Hay varios estudios de etiqueta abierta actualmente abiertos a la contratación que examinan el papel de la budesonida inhalada en la infección por COVID-19 (ISRCTN86534580, NCT04355637, NCT04331054) y otros que investigan el papel de la inhalación ciclesonida (NCT04330586, NCT04377711, NCT04381364, NCT04356495); si estos estudios también muestran un efecto sobre el COVID largo será de importancia.

El efecto positivo sobre la temperatura cuando se usa para tratar el COVID-19 temprano es una prueba más de que la inhalación budesonida modifica el proceso de la enfermedad. La fiebre se ha demostrado repetidamente que es un marcador de mal pronóstico en COVID19 severo^{1,2} y nuestros hallazgos de que la budesonida reduce significativamente esto mediante la medición clínica y por el uso de antipiréticos como sustituto es un apoyo adicional de que es probable que esta terapia sea un tratamiento eficaz para el COVID-19.

Nuestro estudio examinó el efecto sobre los títulos virales como un resultado secundario y no mostró diferencias entre los grupos de intervención. No pudimos demostrar una diferencia significativa mecanicista en la reducción de la carga entre la budesonida y de la atención habitual, según lo indicado anteriormente por datos in vitro.¹⁰ Nuestro estudio arrojó copias virales más bajas (como medido por umbral de ciclo) en comparación con otros estudios,³¹ pero esto es de esperar en vista del hecho de que los hisopados fueron tomados por los pacientes mismos, donde esperamos que el rendimiento viral sea ser más bajo. Además, la sensibilidad del ensayo para la detección del SARS-CoV-2 es variable³² y se necesitan más comparaciones teniendo en cuenta la descomposición natural del virus en la nasofaringe, para comparar la intervención.

El diseño de nuestro estudio implicó la asignación al azar en el hogar, con visitas domiciliarias para las evaluaciones del estudio, y un contacto diario hasta la resolución de los síntomas por parte del equipo de investigación, lo que limitó la deserción de los participantes y mejoró la evaluación de los de síntomas diarios. Sin embargo, hay limitaciones de nuestro estudio. Primero, esta fue un estudio etiqueta abierta, realizado por conveniencia, donde un estudio controlado con grupo placebo no era práctico en el momento de inicio del estudio. En comparación con los ensayos clínicos aleatorizados esperados investigando la eficacia de los glucocorticoides inhalados (descritos anteriormente), todos son de etiqueta abierta y no de son controlados por placebo, con la excepción de uno (NCT04377711), y por lo tanto consecuente con el diseño de nuestro estudio. Aunque hay preocupación con respecto a la introducción de sesgos, el grado de sesgo real esperado en un estudio de etiqueta abierta para una nueva enfermedad, es desconocido. En segundo lugar, el estudio se detuvo antes por el

impacto de las medidas de control nacional de pandemias, con un segundo cierre nacional, y las reglas nacionales de priorización para los ensayos de investigación clínica en el Reino Unido, que impiden el reclutamiento desde fuera del territorio local. En tercer lugar, nuestro estudio no alcanzó el tamaño de muestra. Nuestros cálculos de potencia se realizaron a partir de mejores predicciones disponibles, a principios de 2020. El diseño de los ensayos terapéuticos clínicos y aleatorizados y el cálculo del tamaño de la muestra a menudo están dictados por supuestos estadísticos con estimaciones del efecto del tratamiento basadas en la evidencia de la mejor atención disponible. Sin embargo, en el diseño de prueba para una nueva enfermedad, sin un tratamiento eficaz conocido, las suposiciones estadísticas son, por lo tanto, arbitrarias. Descubrimos que el tamaño del efecto del tratamiento con budesonida fue mayor que el predicho; y las simulaciones estadísticas independientes concluyeron que el tamaño de la muestra final y el efecto del tratamiento tenían un poder del 99% para rechazar la hipótesis nula. Además de esta conclusión, las simulaciones estocásticas post-hoc también proporcionaron estimaciones de que el tamaño del efecto podría ser interpretado como real; mientras que la concordancia positiva de la temperatura y los síntomas como resultados secundarios dan confianza en nuestros resultados. Estos aspectos fueron cruciales para evaluar la validez del estudio. Nuestros criterios de inclusión fueron muy generales y nuestra población de estudio fue joven, con menos comorbilidades que los grupos de pacientes que se sabe que tienen un aumento de la mortalidad.² Sin embargo, como se discutió anteriormente, nuestra población refleja la población mundial, en la que encontramos un riesgo de 1 en 7 de daño del COVID-19, pero con una autolimitación menor de los efectos secundarios de la budesonida inhalada. Finalmente, detener un estudio temprano es inusual y es una decisión que no se toma sin la debida diligencia.³³ Sin embargo, nos aseguramos de que el análisis de la decisión de parar a priori fuera realizado por un equipo especializado para un mejor rigor estadístico.

En conclusión, la budesonida, un glucocorticoide inhalado, parece ser un tratamiento eficaz para el tratamiento del COVID-19 temprano, que podría ser aplicable a los sistemas de atención sanitaria mundial. Nuestros hallazgos requieren una validación urgente y difusión, especialmente en el marco de un tratamiento dado temprano que está ampliamente disponible y es relativamente seguro.

Referencias

- 1 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
- 2 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–20.
- 3 Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020; 172: 577–82.
- 4 Thorlund K, Dron L, Park J, Hsu G, Forrest JI, Mills EJ. A realtime dashboard of clinical trials for COVID-19. *Lancet Digit Health* 2020; 2: e286–87.
- 5 Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 238–51.

- 6 Heffler E, Detoraki A, Contoli M, et al. COVID-19 in Severe Asthma Network in Italy (SANI) patients: Clinical features, impact of comorbidities and treatments. *Allergy* 2021; 76: 887–92
- 7 Kalyanaraman Marcello R, Dolle J, Grami S, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 patients in New York City's public hospital system. *PLoS One* 2020; 15: e0243027.
- 8 Nicolau DV, Bafadhel M. Inhaled corticosteroids in virus pandemics: a treatment for COVID-19? *Lancet Respir Med* 2020; 8: 846–47.
- 9 Reddel HK, Jenkins C, Quirce S, et al. Effect of different asthma treatments on risk of cold-related exacerbations. *Eur Respir J* 2011; 38: 584–93.
- 10 Matsuyama S, Kawase M, Nao N, et al. The inhaled steroid ciclesonide blocks SARS-CoV-2 RNA replication by targeting the viral replication-transcription complex in cultured cells. *J Virol* 2020; 95: e:01648-20.
- 11 Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 83–90.
- 12 Powell H, Smart J, Wood LG, et al. Validity of the common cold questionnaire (CCQ) in asthma exacerbations. *PLoS One* 2008; 3: e1802-e.
- 13 Powers JH 3rd, Bacci ED, Leidy NK, et al. Performance of the inFLUenza Patient-Reported Outcome (FLU-PRO) diary in patients with influenza-like illness (ILI). *PLoS One* 2018; 13: e0194180.
- 14 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603–15.
- 15 WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—Interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med* 2021; 384: 497–511.
- 16 Roozbeh F, Saeedi M, Alizadeh-Navaei R, et al. Sofosbuvir and daclatasvir for the treatment of COVID-19 outpatients: a double-blind, randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76: 753–57
- 17 Statista Research Department. World population by age and region 2020. <https://www.statista.com/statistics/265759/worldpopulation-by-age-and-region/> (accessed March 3, 2021).
- 18 Tan-Torres Edejer T, Hanssen O, Mirelman A, et al. Projected health-care resource needs for an effective response to COVID-19 in 73 low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Glob Health* 2020; 8: e1372–79. 19
- RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19—preliminary report. *N Engl J Med* 2021; 384: 693–704.
- 20 Murthy S, Leligdowicz A, Adhikari NKJ. Intensive care unit capacity in low-income countries: a systematic review. *PLoS One* 2015; 10: e0116949.
- 21 Callaway E. Could new COVID variants undermine vaccines? Labs scramble to find out. *Nature* 2021; 589: 177–78.

- 22 Skevaki C, Karsonova A, Karaulov A, Xie M, Renz H. Asthma-associated risk for COVID-19 development. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 1295–301.
- 23 Nguyen-Van-Tam JS, Openshaw PJM, Hashim A, et al. Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May–September 2009). *Thorax* 2010; 65: 645–51.
- 24 Venarske DL, Busse WW, Griffin MR, et al. The relationship of rhinovirus-associated asthma hospitalizations with inhaled corticosteroids and smoking. *J Infect Dis* 2006; 193: 1536–43.
- 25 Kim S-R, Song J-H, Ahn J-H, et al. Antiviral and anti-inflammatory activity of budesonide against human rhinovirus infection mediated via autophagy activation. *Antiviral Res* 2018; 151: 87–96.
- 26 Choi JC, Jung SY, Yoon UA, et al. Inhaled corticosteroids and COVID-19 risk and mortality: a nationwide cohort study. *J Clin Med* 2020; 9: E3406.
- 27 Ho KS, Howell D, Rogers L, Narasimhan B, Verma H, Steiger D. The relationship between asthma, eosinophilia, and outcomes in COVID-19 infection. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; published online Feb 27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33647451/>.
- 28 Bloom CI, Drake TM, Docherty AB, et al. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK. *Lancet Respir Med* 2021; published online March 4. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00013-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00013-8).
- 29 Perego E, Callard F, Stras L, Melville-Jóhannesson B, Pope R, Alwan NA. Melville-Jóhannesson B, Pope R, Alwan N. Why the patient-made term ‘long COVID’ is needed. *Wellcome Open Res* 2020; 5: 224.
- 30 Office of National Statistics United Kingdom. The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications. 2020. <https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/the-prevalence-of-long-covid-symptoms-and-covid-19-complications> (accessed Jan 25, 2021).
- 31 Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325: 632–44.
- 32 Perchetti GA, Nalla AK, Huang ML, et al. Validation of SARS-CoV-2 detection across multiple specimen types. *J Clin Virol* 2020; 128: 104438.
- 33 Tyson JE, Pedroza C, Wallace D, D’Angio C, Bell EF, Das A. Stopping guidelines for an effectiveness trial: what should the protocol specify? *Trials* 2016; 17: 240.