

## Budesonida inhalada para el COVID-19 en personas con alto riesgo de complicaciones, en la comunidad en el Reino Unido (PRINCIPLE): un ensayo de plataforma adaptativo, aleatorio, controlado y abierto

*Ly-Mee Yu\**, *Mona Bafadhel\**, *Jienchi Dorward\**, *Gail Hayward*, *Benjamin R Saville*, *Oghenekome Gbinigie*, *Oliver Van Hecke*, *Emma Ogburn*, *Philip H Evans*, *Nicholas P B Thomas*, *Mahendra G Patel*, *Duncan Richards*, *Nicholas Berry*, *Michelle A Detry*, *Christina Saunders*, *Mark Fitzgerald*, *Victoria Harris*, *Milensu Shanyinde*, *Simon de Lusignan*, *Monique I Andersson*, *Peter J Barnes*, *Richard E K Russell*, *Dan V Nicolau Jr*, *Sanjay Ramakrishnan*, *F D Richard Hobbs†*, *Christopher C Butler†*, *on behalf of the PRINCIPLE Trial Collaborative Group‡*

**Nuffield Department of Primary Care Health Sciences**, (L-M Yu DPhil, J Dorward MBChB, G Hayward DPhil, O Gbinigie MB BChir, O Van Hecke DPhil, E Ogburn PhD, Prof M G Patel PhD, V Harris PhD, M Shanyinde MSc, Prof S de Lusignan FRCGP, Prof F D R Hobbs FMedSci, Prof C C Butler FMedSci), **Nuffield Department of Clinical Medicine** (M Bafadhel PhD, M I Andersson FRCPath, R E K Russell PhD, D V Nicolau Jr PhD), **Oxford Clinical Trials Research Unit**, **Botnar Research Centre** (Prof D Richards FRCP), **University of Oxford, Oxford, UK**; **Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa, University of KwaZulu–Natal, Durban, South Africa** (J Dorward); **Berry Consultants, Austin, TX, USA** (B R Saville PhD, N Berry PhD, M A Detry PhD, C Saunders PhD, M Fitzgerald PhD); **Department of Biostatistics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, USA** (B R Saville); **College of Medicine and Health, University of Exeter, Exeter, UK** (Prof P H Evans FRCGP); **National Institute for Health Research Clinical Research Network, National Institute for Health Research, London, UK** (Prof P H Evans, N P B Thomas PhD); **Royal College of General Practitioners, London, UK** (N P B Thomas); **National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, UK** (Prof P J Barnes FRS); **UQ Centre for Clinical Research, University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia** (D V Nicolau Jr); **National Institute for Health Research Oxford Biomedical Research Centre, Oxford, UK** (S Ramakrishnan MBBS)

The lancet, [doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00164-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00164-8), 10 de agosto, 2021.

### Resumen

**Antecedentes** Un ensayo de eficacia anterior encontró un beneficio de la budesonida inhalada para el COVID-19 en pacientes no admitidos en el hospital, pero se desconoce la efectividad en los individuos de alto riesgo. Nuestro objetivo fue establecer si la budesonida inhalada reduce el tiempo de recuperación y las admisiones hospitalarias o muertes relacionadas con el COVID-19, entre las personas con alto riesgo de complicaciones, en la comunidad.

**Métodos** PRINCIPLE es un ensayo multicéntrico, de etiqueta abierta, de múltiples brazos, aleatorizado, controlado y de plataforma adaptativa realizado de forma remota desde un sitio de prueba central y en centros de atención primaria en el Reino Unido. Los participantes elegibles tenían 65 años o más, o 50 años o más con comorbilidades, y con síntomas de hasta 14 días, con sospecha de COVID-19, pero no ingresados al hospital.

Los participantes fueron asignados al azar a la atención habitual, la atención habitual más budesonida inhalada (800 µg dos veces al día, durante 14 días), o atención habitual más otras intervenciones, y seguimiento durante 28 días. Los participantes sabían del grupo de la asignación. Los criterios de valoración primarios son el tiempo hasta la primera recuperación autoinformada, y el ingreso hospitalario o muerte relacionados con el COVID-19, dentro de los 28 días, analizados utilizando modelos bayesianos.

La población de análisis primaria incluyó a todos los participantes positivos para SARS-CoV-2 elegibles, asignados aleatoriamente a budesonida, atención habitual y otras intervenciones, desde inicio de la plataforma del ensayo, hasta que se cerró el grupo de budesonida. Este ensayo está registrado en el registro ISRCTN (ISRCTN86534580) y está en curso.

**Hallazgos** El ensayo comenzó la inscripción el 2 de abril de 2020, con asignación al azar a budesonida desde el 27 de noviembre del 2020 hasta 31 del marzo de 2021, cuando se cumplió el criterio de superioridad de tiempo de recuperación preestablecido. 4700 participantes fueron aleatoriamente asignados a budesonida (n = 1073), a atención habitual sola (n = 1988) u otros tratamientos (n = 1639).

El modelo de análisis primario incluyó 2530 participantes positivos para SARS-CoV-2, con 787 en el grupo de budesonida, 1069 en el grupo de atención habitual, y 974 que recibieron otros tratamientos.

Hubo un beneficio en el tiempo hasta la primera recuperación autoinformada de un estimado de 2 · 94 días (95% intervalo creíble bayesiano [ICC] 1 · 19 a 5 · 12) en el grupo de budesonida, versus el grupo de atención habitual (11 · 8 días [95% BCI 10 · 0 a 14 · 1], versus 14 · 7 días [12 · 3 a 18 · 0]; cociente de riesgo 1 · 21 [95% BCI 1 · 08 a 1 · 36]), con una probabilidad de superioridad mayor que 0 · 999, alcanzando el umbral de superioridad preespecificado de 0 · 99.

Para el resultado de ingreso hospitalario o de muerte, la tasa estimada fue 6,8% (95% BCI 4,1 a 10,2) en el grupo de budesonida versus 8,8% (5 · 5 a 12 · 7) en el grupo de atención habitual (diferencia absoluta estimada 2 · 0% [95% BCI -0 · 2 a 4 · 5]; razón de posibilidades 0 · 75 [95% ICC 0 · 55 a 1 · 03]), con una probabilidad de superioridad de 0 · 963, por debajo del umbral de superioridad preespecificado de 0 · 975.

2 participantes en el grupo de budesonida y 4 en el grupo de atención habitual tuvieron eventos adversos graves (admisiones hospitalarias no relacionadas con el COVID-19).

**Interpretación** La budesonida inhalada mejora el tiempo de recuperación, con la posibilidad de reducir también las admisiones hospitalarias o las muertes (aunque nuestros resultados no alcanzaron el umbral de superioridad), en personas con COVID-19 en la comunidad que tienen mayor riesgo de complicaciones.

**Financiamiento** del Instituto Nacional de Investigación en Salud e Innovación en Investigación del Reino Unido.

## Investigación en contexto

### Evidencia antes de este estudio

Hicimos una búsqueda en PubMed el 24 de junio del 2021, usando los siguientes términos de búsqueda "(ensayo O aleatorizado) Y (budesonida O corticosteroides inhalados O esteroides inhalados) Y (COVID \* O SARS-CoV-2 O SARS-CoV)", sin fecha o restricciones de idioma. La búsqueda identificó 44 resultados, uno de los cuales informó los resultados de un ensayo controlado aleatorio.

En la fase 2 de STOIC, un ensayo abierto, entre adultos de 18 años de o más con sospecha COVID-19 temprano en la comunidad, 146 participantes fueron asignados al azar a 800 µg de budesonida inhalada, 2 veces al día, hasta la resolución de síntomas, o atención habitual. El resultado primario fue atención de urgencia relacionada o evaluación del departamento de emergencias, o ingreso hospitalario, relacionados al COVID-19, que se logró en uno (1%) de 70 participantes que recibieron budesonida versus 10 (14%) de 69 recibieron atención habitual (diferencia en proporciones 0 · 131 [IC del 95% 0 · 043–0 · 218], p = 0 · 004). Los resultados secundarios en STOIC también favorecieron el uso de la budesonida sobre la atención habitual con respecto al tiempo para la recuperación autoinformada, persistencia de síntomas al día 14, y resolución de la fiebre.

Una búsqueda de ClinicalTrials.gov el 24 de junio del 2021, utilizando los términos "COVID-19" y "ciclesonida" O "mometasona" O "fluticasona" O "beclometasona" O "Budesonida", identificó 10 ensayos clínicos controlados

aleatorizados adicionales en curso o completos que evalúan la budesonida como tratamiento para el COVID-19, ninguno de los cuales había informado resultados.

### **Valor agregado de este estudio**

Hasta donde sabemos, PRINCIPLE es el primer ensayo aleatorio pragmático en informar la eficacia de un corticosteroide inhalado para personas con COVID-19 en la comunidad.

Descubrimos que la budesonida inhalada redujo el tiempo de recuperación en 3 días, con una alta probabilidad de reducir también las admisiones hospitalarias o muertes relacionadas con el COVID-19 por un valor de diferencia absoluta del 2%.

### **Implicaciones de toda la evidencia disponible**

PRINCIPLE es el primer ensayo aleatorizado que demuestra la eficacia de la budesonida inhalada para tratar el COVID-19 en la comunidad, y se basa en la evidencia anterior de la fase 2 del ensayo STOIC.

Reducir el tiempo de recuperación es un factor importante en los resultados para los pacientes, mientras que la posible prevención de las admisiones hospitalarias o las muertes reducirían la carga sobre los hospitales durante las oleadas del COVID-19.

No hubo evidencia en el ensayo STOIC de un efecto negativo de la budesonida en las cargas virales del SARS-CoV-2, y en PRINCIPLE no hubo señales sobre de seguridad para la budesonida inhalada.

Se debería considerar la budesonida para los pacientes con COVID-19 que tengan un mayor riesgo de complicaciones en la comunidad.

## **Introducción**

Existe una necesidad urgente de contar con tratamientos para el COVID-19 eficaces y seguros basados en la comunidad, especialmente para las personas mayores y las con comorbilidades, que se encuentran en niveles más altos de riesgo de ingreso hospitalario y muerte.<sup>1</sup>

Los corticosteroides inhalados están ampliamente disponibles, son económicos y generalmente seguros, y se han propuesto como un tratamiento para el COVID-19 debido a su efecto antiinflamatorio dirigido en los pulmones,<sup>2,3</sup> donde también reducen la expresión de ACE-2 y TMPRSS2,<sup>4,5</sup> que son relevantes para la entrada del SARS-CoV-2 a las células epiteliales de las vías respiratoria.<sup>6</sup>

Los esteroides inhalados también reducen la replicación del SARS-CoV-2 en las células epiteliales in vitro.<sup>7</sup> Al principio de la pandemia del COVID-19, la baja prevalencia de asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica entre las personas ingresadas en el hospital con COVID-19 llevó a la especulación de que los corticosteroides utilizados para tratar estas afecciones, pueden ser protectores.<sup>2,3</sup> Además, los corticosteroides sistémicos reducen las muertes en los pacientes ingresados en el hospital con COVID-19,<sup>8,9</sup> probablemente porque el estado hiperinflamatorio es responsable del daño posterior de la infección SARS-CoV-2.<sup>9</sup>

Sin embargo, los análisis de los subgrupos en el ensayo RECOVERY no sugirieron ningún beneficio y si un posible daño, con el uso de los corticosteroides sistémicos en los pacientes ingresados en el hospital que no requieren oxígeno.<sup>8</sup>

Además, estudios observacionales basados en la población en atención primaria en el Reino Unido, encontraron un mayor riesgo de admisión hospitalaria hospital o muerte relacionada al COVID-19 entre las personas con

corticosteroides inhalatorios prescritos para enfermedades pulmonares crónicas,<sup>11,12</sup> aunque una confusión residual por la gravedad de la enfermedad no medida, no se pudo descartar.

Un ensayo de eficacia de adultos con COVID-19 temprano en la comunidad encontró que la budesónida inhalada reduce las evaluaciones en emergencias o los ingresos hospitalarios relacionados al COVID-19, y el tiempo para la recuperación autoinformada.<sup>13</sup>

Sin embargo, hasta ahora, no hay resultados informados a partir de grandes ensayos de eficacia de budesonida inhalada para el COVID-19. Por lo tanto, nuestro objetivo fue establecer la eficacia de la budesonida inhalada para reducir el tiempo de recuperación y las tasas de ingreso hospitalario o muerte relacionada con el COVID-19 en las personas con alto riesgo de un resultado adverso en la comunidad.

## Métodos

---

### Diseño del estudio

PRINCIPLE es un ensayo multicéntrico, de etiqueta abierta, multi-brazo, de plataforma prospectivo, aleatorizado, controlado y adaptativo de intervenciones contra el COVID-19 en personas de 65 años o más, o 50 años o más con comorbilidades, hecho de forma remota desde un sitio de prueba central, y en centros de atención primaria en el Reino Unido. El protocolo está disponible en el apéndice (págs. 4–80) y en el sitio web del ensayo.

Una plataforma de ensayo permite que múltiples tratamientos para la misma enfermedad, sean evaluados simultáneamente. Un protocolo maestro define los criterios de decisión prospectivos para abandonar las intervenciones por inutilidad, declarar las intervenciones superiores o agregar nuevas intervenciones.<sup>14</sup>

Las intervenciones evaluadas PRINCIPLE fueron hidroxiclороquina, azitromicina,<sup>15</sup> doxiciclina,<sup>16</sup> colchicina, favipiravir y, aquí informada, la budesonida inhalada.

La *UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* y el *South Central-Berkshire Research Ethics Committee* (ref. 20 / SC / 0158) aprobaron el protocolo de prueba. Se obtuvo el consentimiento en línea de todos los participantes antes de la inscripción.

### Participantes

Las personas de la comunidad eran elegibles si eran mayores de 65 años, o si tenían al menos 50 años con comorbilidades, y si tenían síntomas de sospecha o confirmación por PCR de COVID-19 (de acuerdo con la definición del Servicio de Salud del Reino Unido, de fiebre, tos continua o nueva, o cambio en el sentido del olfato o sabor),<sup>17,18</sup> que hubieran comenzado en los 14 días anteriores.

Las comorbilidades requeridas para la elegibilidad en las personas de 50-65 años fueron enfermedad cardíaca, hipertensión, asma o enfermedad pulmonar, diabetes, insuficiencia hepática, accidente cerebrovascular o problemas neurológicos, debilidad del sistema inmunológico (por ejemplo, estar recibiendo quimioterapia), y obesidad autoinformada o índice de masa corporal de al menos 35 kg / m<sup>2</sup>.

Las personas no eran elegibles para ser asignadas a budesonida si ya estaban tomando corticosteroides inhalados o sistémicos, si no podían usar un inhalador, o si la budesónida inhalada estaba contraindicada según el *British National Formulary*.

Inicialmente, se reclutaron personas elegibles, evaluadas e inscriptas a través de médicos generalistas, pero a partir del 17 de mayo del 2020, las personas en el Reino Unido, podían inscribirse en línea o por teléfono. Después de que los pacientes completaran un cuestionario de línea de base y de detección, un médico o una enfermera de investigación

capacitada, utilizando el registro médico de atención primaria del paciente, accediendo de forma remota cuando era necesario, confirmaban la elegibilidad antes de realizar la asignación al azar.

Para aumentar el reclutamiento de las minorías étnicas y de las comunidades socialmente desfavorecidas, que han sido afectadas desproporcionadamente por el COVID-19, utilizamos varias estrategias de divulgación, incluido el nombramiento en septiembre del 2020, de un experto que trabajaba con grupos minoritarios; colaboraciones activas con la comunidad, organizaciones religiosas y de salud; y promoción en múltiples idiomas a través de una variedad de medios.<sup>19</sup>

## **Aleatorización y enmascaramiento**

Los participantes elegibles, que dieron su consentimiento, fueron asignados al azar mediante un sistema de asignación al azar seguro, interno y basado en la web (*Sortition* versión 2.3) a budesonida, cuidados habituales, u otros tratamientos.

Las probabilidades de aleatorización fueron establecidas mediante la aleatorización adaptativa a la respuesta a través de los análisis intermedios regulares, que permitieron la asignación de más participantes a las intervenciones con mejores resultados observados del tiempo de recuperación (apéndice págs. 140-142).

Entre el 14 de diciembre del 2020 y el 4 de marzo del 2021, cuando sólo los grupos de budesonida y de atención habitual estaban abiertos, había una asignación 1: 1 entre cada uno, estratificada por edad (<65 años versus ≥65 años) y la presencia de comorbilidad (sí versus no). El equipo del ensayo estaba enmascarado a las probabilidades de asignación al azar, pero todos los participantes estaban al tanto de la asignación grupal.

## **Procedimientos**

Los participantes recibieron la atención habitual más budesonida inhalada 800 µg 2 veces al día durante 14 días (Pulmicort Turbuhaler, AstraZeneca, Luton, Reino Unido), o la atención habitual sola.

Se eligió un inhalador accionado por respiración debido a su facilidad de uso, y fue prescrito o emitido directamente por el médico de cabecera del participante, o expedido centralmente por el equipo de estudio y entregado al participante por mensajería urgente.

A los participantes en el grupo de budesonida se les envió un enlace de video demostrando el uso del inhalador, con soporte telefónico adicional cuando fuera necesario. La atención habitual del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido para los casos de sospecha de COVID-19 en la comunidad está en gran parte centradas en el manejo de los síntomas con antipiréticos, con los antibióticos solo recomendados si se sospecha neumonía bacteriana.<sup>20,21</sup>

Los participantes fueron seguidos a través de un registro de síntomas diario durante 28 días después de la aleatorización, complementado con llamadas telefónicas a quienes no respondían los días 7, 14 y 28. El registro diario incluía preguntas sobre la recuperación de la enfermedad (comprobada respondiendo a la pregunta, “¿Te sientes recuperado hoy?” (es decir que los síntomas asociados con la enfermedad ya no son un problema, “sí” versus a “no”), la gravedad general de la enfermedad (una calificación de qué tan bien se sienten, en una escala del 1 al 10, siendo 1 el peor y 10 es el mejor), la gravedad de los síntomas individuales en una escala de 4 puntos (0 es ningún problema y 3 es mayor problema), y el uso de los servicios de salud. Los participantes podían nominar un socio del ensayo para ayudar a proporcionar los datos de seguimiento. Obtuvimos el consentimiento para determinar el uso de los datos de los resultados de la práctica general y de los registros hospitalarios. Nuestro objetivo fue proporcionar una prueba de autohisopado para la confirmación del SARS-CoV-2, pero los problemas tempranos de la capacidad en la pandemia significaban que las pruebas no estaban disponibles para algunos participantes.

## **Resultados**

El ensayo comenzó con el resultado primario de ingreso hospitalario o muerte relacionada con el COVID-19 dentro de los 28 días. Sin embargo, las tasas de ingreso hospitalario en el Reino Unido<sup>22</sup> fueron menores de las esperadas inicialmente.<sup>23</sup> Por lo tanto, el grupo de gestión y la comisión directiva del ensayo recomendaron modificar el resultado primario para también incluir la duración de la enfermedad,<sup>24,25</sup> que es un importante resultado para los pacientes, y tiene un importante impacto social y económico. Esto recibió la aprobación del comité de ética el 16 de septiembre del 2020, y se implementó antes de realizar cualquier análisis intermedio. Por lo tanto, el ensayo tiene 2 criterios de valoración primarios, medidos dentro de los 28 días posteriores a la asignación al azar: tiempo hasta la primera recuperación informada definida, como la primera instancia en la que un participante informa sentirse recuperado; e ingreso hospitalario o muerte relacionada con el COVID-19.

Las decisiones sobre si el resultado estaba relacionado con el COVID-19 se tomaron después de la revisión independiente de los datos disponibles por 2 médicos enmascarados a la asignación del tratamiento y los identificadores del estudio.

Las medidas de los resultados secundarios (definidas en la sección 3.3 del plan maestro de análisis estadístico; apéndice págs. 102-109) incluyeron un resultado binario de recuperación temprana y sostenida (estar recuperado el día 14, y permanecer recuperado hasta el día 28), el tiempo hasta la recuperación sostenida (fecha de los primeros informes de recuperación del participante y posteriormente permanece bien hasta el día 28), calificación diaria de 1 a 10 de lo bien que se sienten los participantes, tiempo para el alivio inicial de los síntomas (fecha de los primeros síntomas informados como menores o ninguno), el tiempo para el alivio sostenido de los síntomas (fecha en que los síntomas se notificaron por primera vez como leves o ninguno, y posteriormente seguir siendo al menos de un grado menor o ninguno hasta el día 28), el tiempo hasta la reducción inicial de la gravedad de los síntomas (fecha en que se informó la gravedad de los síntomas al menos en un grado menor), contactos con servicios sanitarios, valoración hospitalaria sin ingreso, administración de oxígeno, ingreso en la unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica, adherencia al tratamiento en estudio, el Índice de Bienestar de la OMS-5,<sup>26</sup> informes de nuevas infecciones en el hogar. Para los análisis del tiempo hasta los eventos, utilizaron la fecha de la asignación al azar como valor inicial.

Incluimos los resultados secundarios que capturan la recuperación sostenida debido a la naturaleza frecuentemente recurrente y recidivante de los síntomas de COVID-19. Los eventos adversos graves distintos a los resultados primarios de admisión hospitalaria o muerte relacionada con COVID-19 se midieron en todos los grupos del ensayo.

### **Análisis estadístico**

El cálculo del tamaño de la muestra y el análisis estadístico se detallan en el informe de diseño adaptativo (apéndice pp 130-230) y en el plan maestro de análisis estadístico (apéndice págs. 81-129). En el informe de diseño adaptativo, justificamos los tamaños de las muestras simulando las características del funcionamiento del diseño adaptativo en múltiples escenarios, que explican explícitamente la respuesta a la aleatorización adaptativa, la interrupción temprana por inutilidad o el éxito, y múltiples intervenciones. Brevemente, para el análisis de los resultados primarios, asumiendo una mediana de tiempo para la recuperación de 9 días en el grupo de atención habitual, aproximadamente 400 participantes por grupo proporcionarían un 90% de potencia para detectar una diferencia de 2 días en el tiempo medio de recuperación.

Suponiendo un 5% de ingreso hospitalario en el grupo atención habitual, alrededor de 1500 participantes por grupo proporcionarían un 90% de poder para detectar una reducción del 50% en el riesgo relativo de ingreso hospitalario o fallecimiento.

El primer resultado primario, tiempo hasta la primera recuperación autoninformada, se analizó utilizando un modelo exponencial Bayesiano. El segundo resultado primario, ingreso hospitalario o fallecimiento, se analizó mediante un modelo de regresión logística bayesiano. Ambos modelos fueron retrocediendo en el grupo de tratamiento y la estratificación de las covariables (edad <65 años versus ≥65 años, y comorbilidad sí versus no). Estos resultados primarios se evaluaron mediante una estrategia de vigilancia para preservar el error general tipo I sin ajustes adicionales

para múltiples hipótesis. La hipótesis del punto primario del tiempo hasta la primera recuperación se calculó al inicio, y si la hipótesis nula era rechazada, se evaluó la hipótesis del segundo resultado primario de ingreso hospitalario o muerte.

En el contexto de múltiples análisis intermedios, el protocolo maestro especifica que cada hipótesis nula es rechazada si la probabilidad posterior bayesiana de superioridad supera el  $0.99$  para el tiempo hasta el punto final de recuperación y  $0.975$  (a través de la puerta de entrada) para el punto final de admisión al hospital de muerte.

Al comienzo del ensayo, debido a las dificultades con las pruebas de PCR del SARS-CoV-2 en la comunidad en Reino Unido, los participantes con sospecha de COVID-19 fueron incluidos en la población de análisis primaria, independientemente de las pruebas de confirmación. Cuando las pruebas se volvieron más accesibles, el comité directivo del ensayo recomendó restringir la población de análisis primario a aquellos con COVID-19 confirmado. Este cambio se incluyó en protocolo, versión 7.1, el 22 de febrero del 2021 y fue aprobado el 15 de marzo del 2021, antes de que los resultados provisionales de budesonida fueron divulgados al grupo de gestión del ensayo. Por lo tanto, la población de análisis primaria preespecificada incluye a todos los participantes positivos al SARS-CoV-2 elegibles asignados aleatoriamente a budesonida, atención habitual y otras intervenciones, desde el inicio de la prueba de la plataforma hasta que el grupo budesonida se cerró el 31 de marzo del 2021.

Esta población incluye participantes asignados al azar a la atención habitual antes de que se abriera el grupo de budesonida, que puede diferir de los participantes asignados simultáneamente, debido a cambios en los criterios de inclusión o exclusión (por ejemplo, el uso actual de corticosteroides inhalados fue añadido como criterio de exclusión cuando se abrió el grupo de budesonida), y los cambios a lo largo del tiempo en la circulación del SARS-CoV-2 o en la atención habitual, incluida una mayor disponibilidad de vacunas. Por lo tanto, los modelos de análisis primario incluyen los parámetros para ajustar este cambio en el período de tiempo en la población de prueba, mediante la estimación del criterio de valoración en el grupo de atención habitual, a lo largo del tiempo a través del modelado jerárquico bayesiano. También contabilizamos la potencial deriva temporal mediante la realización de un análisis preespecificado de sensibilidad de los resultados primarios, utilizando la población asignada concurrente; definida como todos los participantes positivos para SARS-CoV-2 asignados al azar durante el período de tiempo en que el grupo de budesonida estuvo activo.

Para establecer la aplicabilidad de nuestros resultados a las situaciones en las que las pruebas de PCR pueden no estar fácilmente disponibles, también hicimos análisis secundarios de tiempo para la recuperación e ingreso hospitalario relacionado con muerte relacionada con el COVID-19 entre la población total del estudio, independientemente del estado del SARS-CoV-2.

Los análisis de todos los resultados secundarios y de los subgrupos preespecificados se realizaron en participantes SARS-CoV-2 positivos elegibles para budesonida y al mismo tiempo asignados a budesonida o a atención habitual, la aleatorización concurrente y población positiva para el SARS-CoV-2 elegibles.

Se analizaron los resultados secundarios del tiempo transcurrido hasta el evento utilizando modelos de riesgo proporcional de Cox y los resultados binarios se analizaron mediante regresión logística, ajuste por comorbilidad, edad, duración de la enfermedad y estado de vacunación. Debido a la alta proporción de participantes que contribuyeron al análisis del resultado primario (95,3%), no exploramos el potencial impacto de los datos faltantes. Todos los supuestos del modelo fueron comprobados y validados.

Los resultados primarios se evaluaron en todos los participantes, excluyendo a aquellos que no eran elegibles, que habían retirado el consentimiento, los que no tenían información del diario, o quienes se recuperaron el día 0. Los análisis se realizaron con R (versión 3.6.0) y Stata (versión 16.1). Un organismo independiente supervisó el ensayo. El ensayo está registrado en el Registro ISRCTN (ISRCTN86534580) y está en curso.

## Papel de la fuente de financiación

El financiador no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis de los datos, la interpretación de datos o la redacción del reporte.

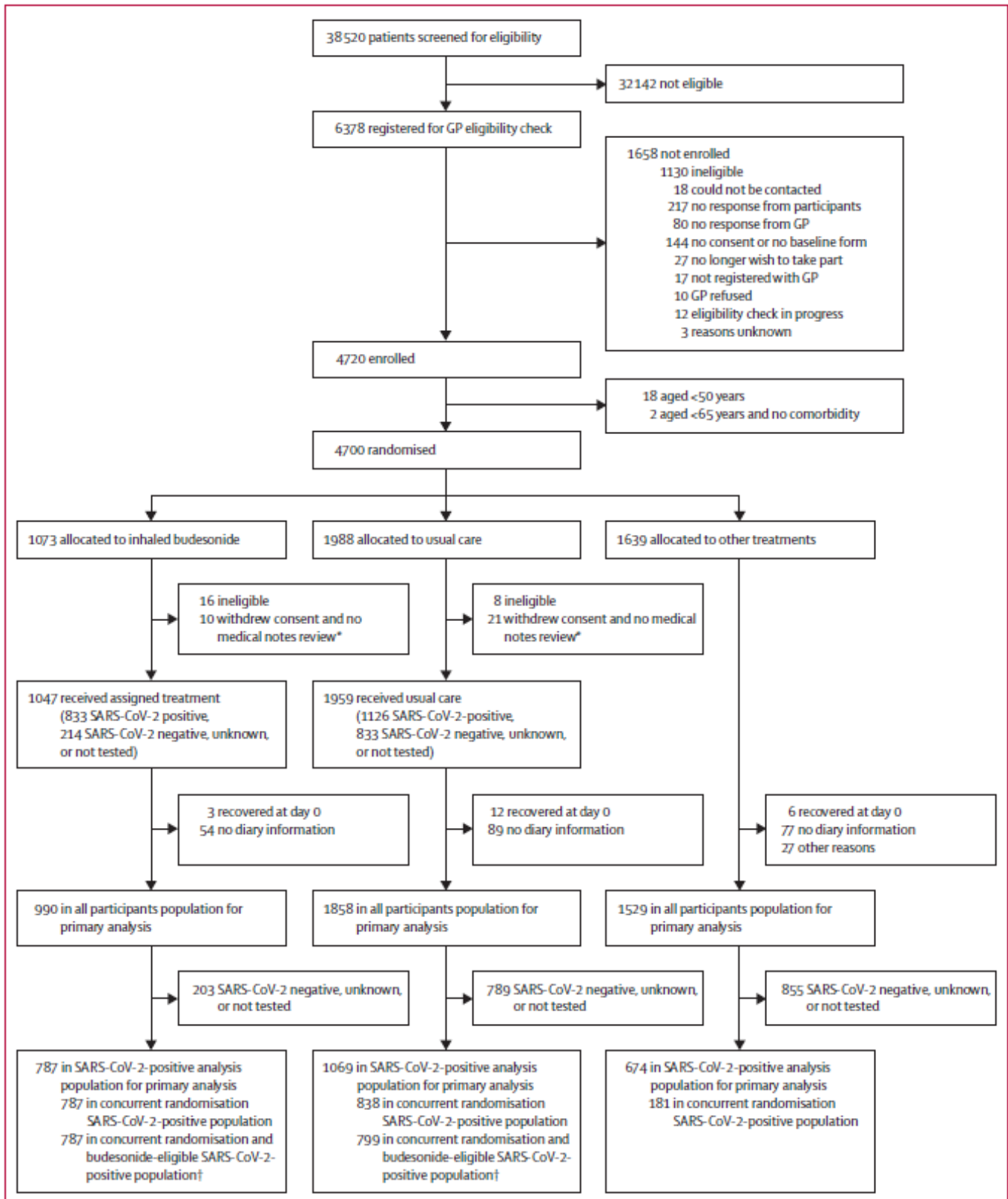


Figure 1: Trial profile

GP=general practitioner. \*Participants provided no diary information. †Analysis for secondary outcomes.



	Primary analysis population		Concurrent randomisation analysis population	
	Inhaled budesonide (n=833)	Usual care* (n=1126)	Inhaled budesonide (n=833)	Usual care (n=886)
<b>Age</b>				
Mean (SD), years	64.7 (7.3)	63.8 (7.8)	64.7 (7.3)	64.5 (7.7)
50–64 years	297 (36%)	475 (42%)	297 (36%)	322 (36%)
≥65 years	536 (64%)	651 (58%)	536 (64%)	564 (64%)
<b>Sex</b>				
Female	429 (52%)	586 (52%)	429 (51%)	455 (51%)
Male	404 (48%)	540 (48%)	404 (48%)	431 (49%)
<b>Ethnicity†</b>				
White	767 (92%)	1038 (92%)	767 (92%)	820 (93%)
Mixed	9 (1%)	5 (<1%)	9 (1%)	4 (<1%)
South Asian	43 (5%)	64 (6%)	43 (5%)	48 (5%)
Black	6 (1%)	4 (<1%)	6 (1%)	3 (<1%)
Other	8 (1%)	14 (1%)	8 (1%)	11 (1%)
Missing	0	1 (<1%)	0	0
<b>Index of multiple deprivation quintile</b>				
1 (most deprived)	140 (17%)	196 (17%)	140 (17%)	149 (17%)
2	157 (19%)	187 (17%)	157 (19%)	156 (18%)
3	164 (20%)	227 (20%)	164 (20%)	180 (20%)
4	180 (22%)	252 (22%)	180 (22%)	202 (23%)
5 (least deprived)	190 (23%)	264 (23%)	190 (23%)	199 (22%)
Missing	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0
Duration of illness before randomisation, days	6.0 (4.0–9.0)	6.0 (4.0–9.0)	6.0 (4.0–9.0)	6.0 (4.0–9.0)
<b>Smoking status</b>				
Current smoker	44 (5%)	60 (5%)	44 (5%)	45 (5%)
Former smoker	342 (41%)	460 (41%)	342 (41%)	363 (41%)
Never smoker	440 (53%)	592 (53%)	440 (53%)	468 (53%)
Missing	7 (1%)	14 (1%)	7 (1%)	10 (1%)
Received SARS-CoV-2 vaccination	111 (13%)	108 (10%)	111 (13%)	108 (12%)
<b>Vaccine doses received</b>				
One dose	105 (13%)	100 (9%)	105 (13%)	100 (11%)
Two doses	6 (1%)	8 (1%)	6 (1%)	8 (1%)
Comorbidity	665 (80%)	916 (81%)	665 (80%)	705 (80%)
Number of comorbidities	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–2)
<b>Comorbidities</b>				
Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, or lung disease	72 (9%)	174 (15%)	72 (9%)	96 (11%)
Diabetes	169 (20%)	251 (22%)	169 (20%)	200 (23%)
Heart problems‡	139 (17%)	171 (15%)	139 (17%)	134 (15%)
High blood pressure requiring medication	382 (46%)	486 (43%)	382 (46%)	388 (44%)
Liver disease	17 (2%)	22 (2%)	17 (2%)	20 (2%)
Stroke or other neurological problem	51 (6%)	59 (5%)	51 (6%)	43 (5%)
Taking angiotensin-converting enzyme inhibitors§	199 (24%)	235 (21%)	199 (24%)	185 (21%)
Missing	3 (<1%)	6 (1%)	3 (<1%)	3 (<1%)
<b>Fever</b>				
No problem	414 (50%)	524 (47%)	414 (50%)	413 (47%)
Mild problem	242 (29%)	359 (32%)	242 (29%)	290 (33%)
Moderate problem	152 (18%)	207 (18%)	152 (18%)	153 (17%)
Major problem	25 (3%)	36 (3%)	25 (3%)	30 (3%)

(Table 1 continues on next page)

	Primary analysis population		Concurrent randomisation analysis population	
	Inhaled budesonide (n=833)	Usual care* (n=1126)	Inhaled budesonide (n=833)	Usual care (n=886)
(Continued from previous page)				
<b>Cough</b>				
No problem	138 (17%)	186 (17%)	138 (16%)	134 (15%)
Mild problem	366 (44%)	499 (44%)	366 (44%)	382 (43%)
Moderate problem	264 (32%)	373 (33%)	264 (32%)	309 (35%)
Major problem	65 (8%)	68 (6%)	65 (8%)	61 (7%)
<b>Shortness of breath</b>				
No problem	409 (49%)	522 (46%)	409 (49%)	428 (48%)
Mild problem	282 (34%)	420 (37%)	282 (34%)	313 (35%)
Moderate problem	121 (15%)	165 (15%)	121 (14%)	127 (14%)
Major problem	21 (3%)	19 (2%)	21 (3%)	18 (2%)
<b>Muscle ache</b>				
No problem	217 (26%)	262 (23%)	217 (26%)	202 (23%)
Mild problem	263 (32%)	412 (37%)	263 (32%)	326 (37%)
Moderate problem	246 (30%)	340 (30%)	246 (29%)	265 (30%)
Major problem	107 (13%)	112 (10%)	107 (13%)	93 (10%)
<b>Nausea or vomiting</b>				
No problem	572 (69%)	771 (68%)	572 (69%)	595 (67%)
Mild problem	160 (19%)	239 (21%)	160 (19%)	191 (22%)
Moderate problem	79 (9%)	88 (8%)	79 (9%)	76 (9%)
Major problem	22 (3%)	28 (2%)	22 (3%)	24 (3%)
<b>Feeling generally unwell</b>				
No problem	28 (3%)	46 (4%)	28 (3%)	31 (3%)
Mild problem	293 (35%)	380 (34%)	293 (35%)	291 (33%)
Moderate problem	369 (44%)	507 (45%)	369 (44%)	393 (44%)
Major problem	143 (17%)	183 (16%)	143 (17%)	171 (19%)
Missing	0	10 (1%)	0	0
<b>Diarrhoea</b>				
No problem	614 (74%)	822 (73%)	614 (74%)	655 (74%)
Mild problem	137 (16%)	200 (18%)	137 (16%)	152 (17%)
Moderate problem	65 (8%)	68 (6%)	65 (8%)	57 (6%)
Major problem	17 (2%)	26 (2%)	17 (2%)	22 (2%)
Missing	0	10 (1%)	0	0
<b>Taken antibiotics since illness started</b>				
Missing	0	1 (<1%)	0	0
<b>Use of health-care services</b>				
General practitioner	212 (25%)	290 (26%)	212 (25%)	219 (25%)
Other primary care services	91 (11%)	96 (9%)	91 (11%)	88 (10%)
NHS 111	93 (11%)	125 (11%)	93 (11%)	94 (11%)
Accident and emergency	17 (2%)	19 (2%)	17 (2%)	15 (2%)
Other	25 (3%)	30 (3%)	25 (3%)	25 (3%)
<b>WHO-5 Well-Being Index¶</b>				
Missing	0	2 (<1%)	0	0

Data are n (%), median (IQR), or mean (SD). \*Includes participants assigned before the inhaled budesonide group was open. †Data on ethnicity were collected retrospectively via notes review before July, 2020. ‡Includes angina, heart attack, heart failure, atrial fibrillation, and valve problems. §Includes ramipril, lisinopril, perindopril, captopril, or enalapril. ¶Includes five items relating to wellbeing measured on a five-point scale; a total score is computed by summing the scores to the five individual questions to give a raw score of 0-25, which is then multiplied by 4 to give the final score from 0, representing the worst imaginable wellbeing, to 100, representing the best imaginable wellbeing.

**Table 1: Baseline characteristics of SARS-CoV-2-positive participants by treatment group**

## Resultados

---

El primer participante fue asignado al azar a PRINCIPIE el 2 de abril del 2020. La inscripción en el grupo de budesonida comenzó el 27 de noviembre del 2020. El 31 de marzo del 2021, el comité directivo de ensayo asesoró al grupo de gestión del ensayo para detener la aleatorización a budesonida porque el criterio de superioridad preespecificado se había cumplido a tiempo para recuperar y acumular suficientes datos para alcanzar los criterios de inutilidad o superioridad en el ingreso hospitalario o la muerte, ya que era poco probable debido a la disminución en las admisiones hospitalarias asociadas con el bloqueo del Reino Unido y los programas de vacunación.<sup>22</sup>

38.520 pacientes fueron evaluados para determinar su elegibilidad, de los cuales 4700 fueron asignados aleatoriamente a budesonida ( $n = 1073$ ), a atención habitual sola ( $n = 1988$ ) u otros tratamientos ( $n = 1639$ ; **Figura 1**).

3979 (87%) de 4594 participantes elegibles tenían disponible un resultado de la prueba SARS-CoV-2, y 2655 (67%) de los 3979 dieron positivo. Para proteger la integridad de la plataforma de prueba y otras intervenciones, proporcionamos resúmenes descriptivos de solo los participantes asignados aleatoriamente a budesonida y a la atención habitual. En los participantes positivos para SARS-CoV-2, la edad media fue de  $64 \cdot 2$  años (DE  $7 \cdot 6$ ), 1805 (92%) de 1959 participantes fueron blancos, y 1581 (81%) tenían comorbilidades. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas fue de 6 días (IQR 4-9). Las características basales fueron similares entre los grupos de tratamiento (**tabla 1**; apéndice págs. 237–38). Los datos sobre el uso de los corticosteroides inhalados solo se recogieron una vez que se abrió el grupo de budesonida; 27 (3%) de 886 participantes en el grupo de atención habitual aleatorizado, al mismo tiempo informaron estar tomando corticosteroides inhalados al azar (esto a los participantes les había sido asignado al azar entre la atención habitual y otras intervenciones, porque no eran elegibles para budesonida). De 969 participantes asignados al azar a budesonida que proporcionaron información sobre el uso de medicamentos, 772 (80%) informaron haber tomado budesonida durante al menos 7 días.

El modelo de análisis primario bayesiano incluye datos de 2530 (95%) de 2655 participantes positivos para SARS-CoV-2 que proporcionaron datos de seguimiento y fueron asignados aleatoriamente a budesonida inhalada ( $n = 787$ ), atención habitual sola ( $n = 1069$ ) y otros tratamientos ( $n = 674$ ). En la población de análisis primario, el tiempo medio observado para la primera recuperación fue de 11 días (5 - no alcanzado) en el grupo de budesonida inhalada, en comparación con 15 días (6 - no alcanzado) en el grupo de atención habitual (**figura 2A**).

Basado en el modelo de análisis primario bayesiano, hubo evidencia de un beneficio en el tiempo hasta la primera recuperación en el grupo de budesonida versus el grupo de atención habitual, con una razón de riesgo de  $1 \cdot 21$  (Intervalo creíble bayesiano del 95% [ICC]  $1 \cdot 08$ – $1 \cdot 36$ ), un estimado de 11.8 días (95% BCI 10.0–14.1) versus 14.7 días ( $12 \cdot 3$ – $18 \cdot 0$ ) y el beneficio medio estimado de  $2 \cdot 94$  días (95% BCI  $1 \cdot 19$ – $5 \cdot 11$ ). La probabilidad de superioridad fue mayor que  $0 \cdot 999$ , por lo que cumplió con el umbral de superioridad preespecificada (**tabla 2**), el efecto del tratamiento fue consistente en la asignación al azar concurrente y el estudio general de la población (**tabla 2, figura 2B**).

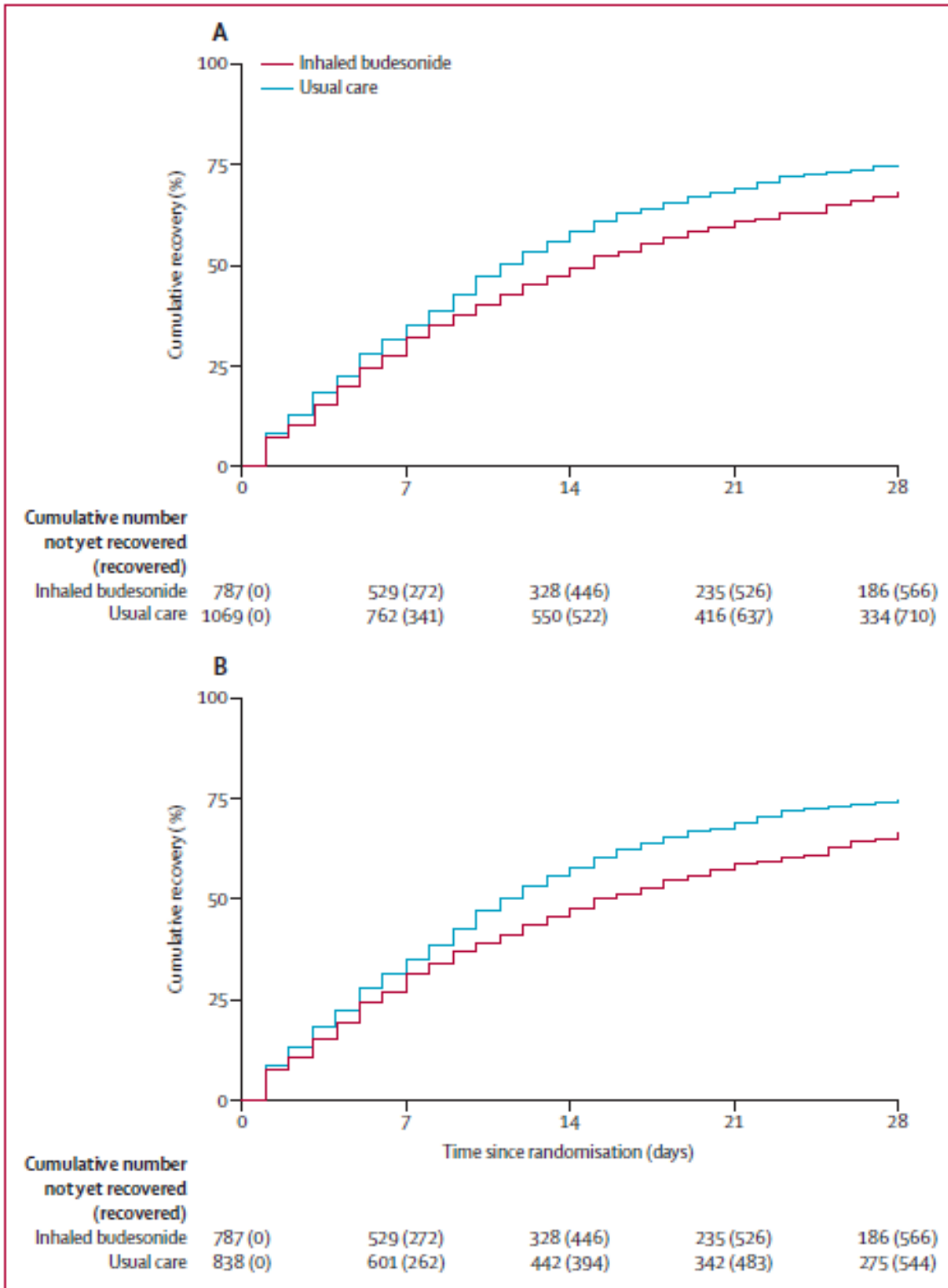
En la población de análisis primario, 72 (9%) de 787 participantes fueron ingresados en el hospital o murieron debido a COVID-19 en el grupo de budesonida inhalada (71 admisiones hospitalarias, de las cuales 5 murieron, y hubo una muerte sin ingreso hospitalario) en comparación con 116 (11%) de 1069 en el grupo de atención habitual (114 ingresos hospitalarios, de los cuales 9 fallecieron y 2 fallecieron sin ingreso hospitalario).

En el modelo de análisis primario bayesiano comparando los ingresos hospitalarios o la muerte entre los grupos de budesonida y de atención habitual, la razón de posibilidades fue de 0,75 (95% BCI  $0 \cdot 55$  a  $1 \cdot 03$ ), con una tasa estimada de  $6 \cdot 8\%$  (95% BCI  $4 \cdot 1$  a  $10 \cdot 2$ ) versus  $8 \cdot 8\%$  ( $5 \cdot 5$  a  $12 \cdot 7$ ), y una diferencia porcentual absoluta estimada de  $2 \cdot 0\%$  (95% BCI  $-0 \cdot 2$  a  $4 \cdot 5$ ; **tabla 2**). La probabilidad de la superioridad era  $0 \cdot 963$ , que estaba por debajo del umbral predefinido de superioridad de  $0 \cdot 975$ . Los resultados fueron similares en la población concurrente de aleatorización (probabilidad de superioridad  $0 \cdot 975$ ) y la población total del estudio (probabilidad de superioridad  $0 \cdot 953$ ; **tabla 2**).

Los análisis de los resultados secundarios (**tabla 3**), utilizando la asignación al azar concurrente y la población elegible SARS-CoV-2 positiva (787 en el grupo de budesonida y 799 en el grupo de atención habitual), mostraron evidencia de un beneficio con budesonida en la recuperación sostenida temprana, la calificación diaria de la gravedad de la enfermedad al día 28 (apéndice p 231), el índice de bienestar de la OMS-5, el uso de servicios de atención de la salud, la administración de oxígeno, el tiempo para la recuperación sostenida (apéndice p 232), el tiempo para el alivio sostenido de todos síntomas (apéndice p 233), y el tiempo para la reducción de la gravedad de los síntomas (apéndice p. 234). No estaba clara la evidencia de beneficio para cualquier otro resultado secundario.

En los análisis de los subgrupos preespecificados, no hubo evidencia de que la duración de los síntomas antes de la asignación al azar, la puntuación inicial de gravedad de los síntomas, la edad o la comorbilidad modificaron el efecto de la budesonida al tiempo hasta que se informó por primera vez la recuperación o el ingreso hospitalario o muerte (**figura 3**). En el análisis de los subgrupos post-hoc, no hubo evidencia de que el efecto de la budesonida fuera distinto según el estado de vacunación o el estado de enfermedad pulmonar crónica (**figura 3**), aunque los números eran pequeños, particularmente para la enfermedad pulmonar crónica porque, aquellos que ya usaban corticosteroides inhalados no eran elegibles para la asignación al azar a budesonida.

Respecto a los eventos adversos graves, hubo 2 ingresos hospitalarios no relacionado con COVID-19 en el grupo de budesonida y 4 en el grupo de cuidados habituales (apéndice p. 241).



**Figure 2: Time to first reported recovery**

(A) SARS-CoV-2-positive primary analysis population. (B) Concurrent randomisation SARS-CoV-2-positive population.

	Inhaled budesonide (95% BCI)	Usual care (95% BCI)	Estimated benefit median time to recovery or hospital admission or death rate (95% BCI)	Hazard ratio or odds ratio (95% BCI)	Probability of superiority
<b>Primary analysis—SARS-CoV-2-positive participants</b>					
Number of participants	787	1069	..	..	..
Time to first reported recovery, days*	11.8 (10.0 to 14.1)	14.7 (12.3 to 18.0)	2.94 (1.19 to 5.11)	1.21 (1.08 to 1.36)	>0.999
Hospital admission or death at 28 days†	6.8% (4.1 to 10.2)	8.8% (5.5 to 12.7)	2.0% (-0.2 to 4.5)	0.75 (0.55 to 1.03)	0.963
<b>Secondary analysis—all participants</b>					
Number of participants	990	1858	..	..	..
Time to first reported recovery, days*	10.9 (8.9 to 13.2)	13.3 (11.1 to 16.7)	2.54 (1.00 to 4.54)	1.18 (1.07 to 1.30)	>0.999
Hospital admission or death at 28 days†	5.8% (3.4 to 8.6)	7.3% (4.5 to 10.6)	1.5% (-0.3 to 3.6)	0.78 (0.57 to 1.04)	0.953
<b>Sensitivity analysis—concurrent randomisation population</b>					
Number of participants	787	838	..	..	..
Time to first reported recovery, days*	11.7 (9.8 to 14.2)	15.0 (12.5 to 18.3)	3.26 (1.46 to 5.43)	1.24 (1.10 to 1.39)	>0.999
Hospital admission or death at 28 days†	6.6% (3.8 to 10.1)	8.9% (5.2 to 13.1)	2.2% (0.0 to 4.9)	0.73 (0.53 to 1.00)	0.975
BCI=Bayesian credible interval. *Estimated benefit in median times to recovery are derived from a Bayesian piecewise exponential model adjusted for age and comorbidity at baseline, with 95% BCI; a positive value in estimated benefit in median time to recovery (or hazard ratio >1) corresponds to a reduction in time to recovery in days with budesonide compared with usual care; treatment superiority is declared if probability of superiority is $\geq 0.99$ versus usual care. †Estimated absolute percentage differences in hospital admission or death were derived from a Bayesian logistic regression model adjusted for age and comorbidity at baseline, with 95% BCI; a positive value in the estimated percentage difference (or odds ratio <1) favours budesonide; treatment superiority is declared if probability of superiority is $\geq 0.975$ versus usual care.					
<b>Table 2: Primary outcomes (model-based estimates)</b>					



	Inhaled budesonide	Usual care	Estimated treatment effect (95% CI)	p value
Early sustained recovery	251/781 (32%)	173/794 (22%)	1.48 (1.26 to 1.75)*	<0.0001
Sustained recovery	462/787 (59%)	390/799 (49%)	--	--
Time to sustained recovery, days	23 (9 to not reached)	28 (15 to not reached)	1.39 (1.21 to 1.59)†	<0.0001
Alleviation of all symptoms	630/701 (90%)	666/732 (91%)	--	--
Time to alleviation of all symptoms, days	4 (2 to 9)	5 (2 to 10)	1.07 (0.96 to 1.19)†	0.26
Sustained alleviation of all symptoms	579/701 (83%)	597/731 (82%)	--	--
Time to sustained alleviation of all symptoms, days	8 (3 to 24)	12 (5 to 26)	1.13 (1.01 to 1.27)†	0.037
Initial reduction of severity of symptoms	662/786 (84%)	650/797 (82%)	--	--
Time to initial reduction of severity of symptoms, days	7 (3 to 14)	8 (3 to 20)	1.19 (1.07 to 1.32)†	0.0019
Illness severity rating (1 worst, 10 best), mean (SD) [n]				
Day 7	7.0 (1.8) [747]	6.6 (1.9) [759]	0.33 (0.14 to 0.52)‡	0.0001
Day 14	7.9 (1.7) [745]	7.5 (1.7) [763]	0.37 (0.17 to 0.57)‡	<0.0001
Day 21	8.4 (1.5) [623]	7.9 (1.6) [612]	0.38 (0.15 to 0.61)‡	0.0001
Day 28	8.4 (1.5) [759]	8.2 (1.5) [772]	0.19 (-0.07 to 0.44)‡	0.16
WHO-5 Well-Being Index, mean (SD) [n]				
Day 14	42.5 (25.0) [713]	39.4 (24.4) [724]	2.97 (0.64 to 5.30)‡	0.013
Day 28	54.6 (25.1) [713]	52.0 (24.8) [721]	2.36 (0.03 to 4.69)‡	0.047
Self-reported contact with at least one health-care service	416/778 (54%)	466/787 (59%)	0.90 (0.83 to 0.98)*	0.017
General practitioner reported contact with at least one health-care service	305/602 (51%)	351/607 (58%)	0.87 (0.79 to 0.97)*	0.010
New infections in household	197/772 (26%)	214/782 (27%)	0.93 (0.79 to 1.10)*	0.40
Prescription of antibiotics	42/550 (8%)	53/543 (10%)	0.78 (0.53 to 1.15)*	0.24
Hospital assessment without admission	22/786 (3%)	22/797 (3%)	1.01 (0.57 to 1.82)*	>0.99
Oxygen administration	50/774 (7%)	73/785 (9%)	0.69 (0.49 to 0.98)*	0.039
Mechanical ventilation	13/776 (2%)	14/784 (2%)	0.94 (0.44 to 1.98)§	>0.99
Intensive care unit admission	10/771 (1%)	21/779 (3%)	0.48 (0.23 to 1.01)§	0.068
Duration of hospital admission, days, median (IQR) [n]	9.5 (5 to 28) [70]	10 (4 to 29) [95]	-0.70 (-6.34 to 4.94)¶	0.81
WHO ordinal scale of clinical progression				
Not admitted to hospital	715/787 (91%)	701/799 (88%)	0.73 (0.53 to 1.01)	0.056
Admitted to hospital without need for supplemental oxygen	17/787 (2%)	21/799 (3%)	--	--
Admitted to hospital with need for supplemental oxygen	36/787 (5%)	56/799 (7%)	--	--
Admitted to hospital with need for non-invasive positive pressure ventilation or high-flow nasal cannula	0/787	1/799 (<1%)	--	--
Admitted to hospital with need for mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation	13/787 (2%)	10/799 (1%)	--	--
Death	6/787 (1%)	10/799 (1%)	--	--

Data are n/N (%) or median (IQR) unless otherwise stated. Patients with data not available were not included in analyses. \*Relative risks adjusted for age, comorbidity at baseline, duration of illness, and vaccination status at baseline. †Estimated hazard ratio derived from a Cox proportional hazard model adjusted for age, comorbidity at baseline, duration of illness, and vaccination status at baseline, with 95% CI. ‡Mixed-effects model adjusting for age, comorbidity, duration of illness, vaccination status at baseline, and time; participant was fitted as a random effect; WHO-5 score was also adjusted for the score at baseline. §Unadjusted relative risks due to low event rate. ¶Adjusted difference in medians derived from quantile regression adjusted for age, comorbidity at baseline, duration of illness, and vaccination status at baseline. ||Proportional odds ratio derived from ordinal logistic regression adjusted for age, comorbidity at baseline, duration of illness, and vaccination status at baseline.

**Table 3: Secondary outcomes**

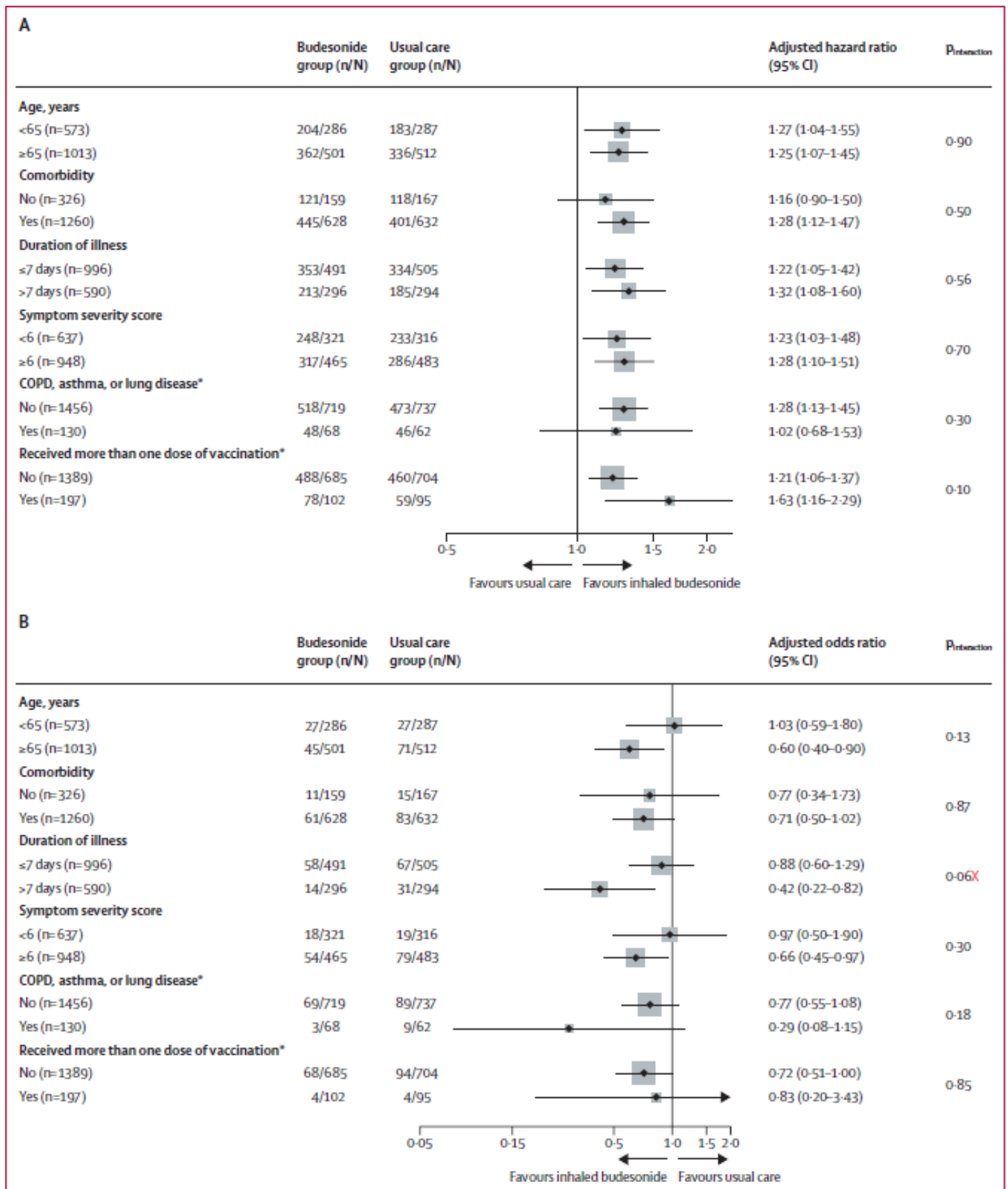


Figure 3: Forest plot of subgroup analysis of time to first reported recovery (A) and COVID-19-related hospital admission or death (B) in the concurrent randomisation and budesonide-eligible SARS-CoV-2-positive population  
COPD=chronic obstructive pulmonary disease. \*Not prespecified.



## Discusión

---

Este análisis de ensayo de plataforma, aleatorizado que involucró a personas en la comunidad con COVID-19 con riesgo aumentado de un resultado adverso, encontró que los participantes que usaban la budesonida inhalada se recuperaban aproximadamente en 2-94 días antes, tenían una mayor sensación de bienestar mientras se recuperaban, y una vez recuperados, más a menudo se mantenían bien (Recuperación sostenida).

El grupo de budesonida no cumplió con el umbral de superioridad preespecificado de ingreso hospitalario relacionado o resultado de muerte relacionado al COVID-19 antes del corte de los datos, pero esto podría deberse a la rápida disminución en la tasa de ingresos hospitalarios o muertes en marzo y abril del 2021, en el Reino Unido, debido a los programas y a las medidas de bloqueo. En general, la coherencia de estos hallazgos, tanto en los criterios de valoración primarios como secundarios, proporciona la evidencia más sólida hasta ahora de un tratamiento efectivo, seguro, barato y fácilmente disponible para el COVID-19 en la comunidad.

PRINCIPE es el ensayo aleatorio más grande hasta ahora para evaluar la budesonida inhalada para el tratamiento comunitario del COVID-19. Nuestros resultados son consistentes con la fase 2 del ensayo STOIC, de 146 adultos, en el que budesonida inhalada redujo las evaluaciones de emergencia o ingresos hospitalarios relacionados al COVID-19, en comparación con la atención habitual, y la budesonida favoreció la recuperación de síntomas autoinformada en 1 día.<sup>13</sup>

Varios ensayos aleatorios han demostrado que los corticosteroides sistémicos reducen la mortalidad entre las personas admitidas al hospital con COVID-19,<sup>8,9</sup> con el ensayo RECOVERY encontrando el mayor beneficio en pacientes ventilados mecánicamente, sin beneficio o posible daño en los pacientes ingresados en el hospital no requiriendo oxígeno.<sup>8</sup>

El diseño pragmático del ensayo PRINCIPE permitió un análisis eficiente de la eficacia de la budesonida como una intervención temprana e independiente, ya que podría usarse en la comunidad. Nos enfocamos en los pacientes con mayor riesgo de complicaciones, lo que explica la mayor proporción de los fueron admitidos en el hospital en comparación con otros ensayos de comunidad para el COVID-19.<sup>24,27</sup> Usamos los registros de salud electrónica de rutina para confirmar la admisión al hospital o la muerte, y obtuvimos datos de los resultados primarios en más del 95% de los participantes.

Hicimos análisis secundarios de los resultados primarios en los pacientes con sospecha de COVID-19 pero sin infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR, porque esto refleja las condiciones de prueba de la comunidad al principio la pandemia del Reino Unido y la baja disponibilidad de las pruebas para SARS-CoV-2, los que pueden requerir un tratamiento empírico temprano en otros entornos comunitarios y de bajos recursos. Es más, variación en la sensibilidad de las pruebas de PCR, particularmente cuando la prueba es autoadministrada, significa que algunos participantes habrán tenido pruebas falsas negativas.<sup>28</sup>

Las estimaciones de los resultados primarios fueron similares en la población positiva para SARS-CoV-2, todos los participantes independientemente del estado de SARS-CoV-2 y la asignación al azar simultánea a la población con SRAS-CoV-2 positivo.

Al igual que en otras grandes pruebas de la plataforma COVID-19,<sup>8,29</sup> utilizamos un diseño pragmático y de etiqueta abierta porque nuestro objetivo era evaluar la adición de budesonida a la atención habitual, en lugar de evaluar el beneficio de la budesonida en comparación con un placebo. Por lo tanto, nuestro estudio responde a una pregunta que es inmediatamente relevante para los responsables de la formulación de políticas: ¿cuál sería el efecto, en comparación con la atención habitual, de introducir budesonida inhalada para el tratamiento comunitario del COVID-19? Sin embargo, se ha documentado que los inhaladores tienen efectos placebo en las afecciones respiratorias crónicas, lo que podría haber afectado nuestro resultado de tiempo de recuperación autoinformado. Usamos este resultado porque era de mayor interés para nuestros pacientes y como contribución pública, ya que se determina mejor mediante el informe directo del paciente, en lugar de que por medidas sustitutivas. No encontramos evidencia de un efecto placebo en los

análisis de otros tratamientos (píldoras) en esta plataforma de prueba,<sup>15,16</sup> y en los resultados de las admisiones hospitalarias o defunciones, es menos probable que los efectos del placebo influyan.

Este ensayo ha proporcionado pruebas de un método seguro y económico para el tratamiento comunitario del COVID-19 que reduce la carga de síntomas y mejora la recuperación sostenida a los 28 días, con una alta probabilidad de reducir también la necesidad de ingreso hospitalario, aunque justo por debajo del umbral de superioridad prespecificado en la población de análisis primario.

Con las continuas y severas oleadas del COVID-19 que se produce a nivel mundial, la necesidad de un tratamiento efectivo y accesible en la comunidad que pueda reducir la duración de la enfermedad y evitar la sobrecarga de los hospitales y los servicios de salud siguen siendo una prioridad mundial urgente.

La budesonida inhalada está disponible en muchos centros y entornos de atención primaria, y está incluido en la lista de la OMS de medicamentos esenciales.<sup>30</sup> Es necesario seguir trabajando para establecer cómo la budesonida afecta la fisiopatología del COVID-19, la eficacia de otros corticosteroides inhalados, y los efectos sobre el llamado COVID largo.

Una pequeña proporción de nuestra población de estudio había recibido una vacuna contra el SARS-CoV-2. Aunque no encontramos evidencia de una diferencia en el efecto de la budesonida por el estado de vacunación, este análisis probablemente haya tenido poca potencia. Se necesitan más trabajos para establecer el efecto de la budesonida entre las personas completamente vacunadas con COVID-19.

Nuestro estudio proporciona evidencia de que la budesonida inhalada es un tratamiento eficaz y seguro para personas con COVID-19 en la comunidad, que tengan un mayor riesgo de resultados adversos.

## Referencias

---

- 1 Kim PS, Read SW, Fauci AS. Therapy for early COVID-19: a critical need. *JAMA* 2020; **324**: 2149–50.
- 2 Nicolau DV, Bafadhel M. Inhaled corticosteroids in virus pandemics: a treatment for COVID-19? *Lancet Respir Med* 2020; **8**: 846–47.
- 3 Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med* 2020; **8**: 436–38.
- 4 Finney LJ, Glanville N, Farne H, et al. Inhaled corticosteroids downregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in COPD through suppression of type I interferon. *J Allergy Clin Immunol* 2021; **147**: 510–19.e5.
- 5 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.
- 6 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; **181**: 271–80.e8.
- 7 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**: e01648-20.
- 8 Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; **384**: 693–704.

- 9 WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020; **324**: 1330–4
- 10 Welte T. SARS-CoV-2-triggered immune reaction: for COVID-19, nothing is as old as yesterday's knowledge. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **203**: 156.
- 11 Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, et al. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet Respir Med* 2020; **8**: 1106–20.
- 12 Aveyard P, Gao M, Lindson N, et al. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; published online April 1. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00095-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00095-3).
- 13 Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021; **9**: 763–72.
- 14 Woodcock J, LaVange LM. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both. *N Engl J Med* 2017; **377**: 62–70.
- 15 Butler CC, Dorward J, Yu L-M, et al. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet* 2021; **397**: 1063–74.
- 16 Butler CC, Yu L-M, Dorward J, et al. Doxycycline for community treatment of suspected COVID-19 in people at high risk of adverse outcomes in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet Respir Med* 2021; published online July 27. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00310-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00310-6).
- 17 Public Health England. COVID-19: investigation and initial clinical management of possible cases. Dec 14, 2020. <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-initial-investigation-of-possible-cases/investigation-and-initial-clinical-management-of-possible-cases-of-wuhan-novel-coronavirus-wn-cov-infection> (accessed Jan 28, 2021).
- 18 UK National Health Service. Symptoms of coronavirus (COVID-19). 2021. <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/symptoms/> (accessed Jan 28, 2021).
- 19 Patel MG, Dorward J, Yu L-M, Hobbs FR, Butler CC. Inclusion and diversity in the PRINCIPLE trial. *Lancet* 2021; **397**: 2251–52.
- 20 National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing symptoms (including at the end of life) in the community. April 3, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566885/> (accessed Aug 4, 2021).

21 National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community. April 3, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566869/> (accessed Aug 4, 2021).

22 UK Government. Coronavirus (COVID-19) in the UK. February 12, 2021. 2020. <https://coronavirus.data.gov.uk/> (accessed July 13, 2021).

23 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**: 669–77.

24 Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19 : a randomized trial. *Ann Intern Med* 2020; **173**: 623–31.

25 Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid -19—final report. *N Engl J Med* 2020; **383**: 1813–26.

26 Topp CW, Østergaard SD, Søndergaard S, Bech P. The WHO-5 Well-Being Index: a systematic review of the literature. *Psychother Psychosom* 2015; **84**: 167–76.

27 Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, et al. Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv* 2021; published online Jan 27. <https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250494> (preprint).

28 Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. False negative tests for SARS-CoV-2 infection - challenges and implications. *N Engl J Med* 2020; **383**: e38.

29 Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; **384**: 1491–502.

30 WHO. WHO model list of essential medicines, 21st list, 2019. July 23, 2019. <https://www.who.int/publications/i/item/WHOMVPEMPIAU2019.06> (accessed March 19, 2021).

**Traducción:** Ramiro Heredia ([ramiroherediamd@gmail.com](mailto:ramiroherediamd@gmail.com))

