

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

ACTUALIZACIONES BASADAS EN EVIDENCIA COVID-19

Budesonide inhalado para el tratamiento de pacientes con COVID-19

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID
N°05

Fecha de realización: 13 de Mayo de 2021

Fecha de última actualización: 13 de Mayo de 2021



Ministerio de Salud
Argentina

RESUMEN EJECUTIVO

Efectos en la salud	Budesonide inhalado podría mejorar el tiempo de resolución de los síntomas y disminuir las hospitalizaciones (baja certeza ⊕⊕○○). Existe incertidumbre en el efecto de budesonide inhalado sobre la mortalidad, los eventos adversos severos o el ingreso en asistencia ventilatoria mecánica (muy baja certeza ⊕○○○)	
Implementación: barreras y costo comparativo	No se identificaron barreras para su implementación. El costo comparativo es bajo.	
Recomendaciones	No se identificaron recomendaciones que aborden el uso de esteroides inhalados para el tratamiento de COVID-19	

PACIENTES CON ENFERMEDAD GRAVE O CRÍTICA

No existe suficiente información para valorar el efecto de budesonide inhalado sobre desenlaces críticos en pacientes con COVID-19 grave o crítica. No se identificaron barreras para su implementación. El costo comparativo es bajo. No se identificaron recomendaciones que aborden el uso de esteroides inhalados para el tratamiento de COVID-19	
---	--

PACIENTES CON ENFERMEDAD LEVE O MODERADA

El uso de budesonide inhalado podría mejorar el tiempo de resolución de los síntomas y disminuir las hospitalizaciones (baja certeza ⊕⊕○○). Existe incertidumbre en el efecto de budesonide inhalado sobre el ingreso en asistencia ventilatoria mecánica. No existen datos suficientes para establecer el efecto en la mortalidad y eventos adversos. No se identificaron barreras para su implementación. El costo comparativo es bajo. El costo comparativo es bajo. No se identificaron recomendaciones que aborden el uso de esteroides inhalados para el tratamiento de COVID-19	
--	--

GRUPO DE TRABAJO

Grupo Actualización COVID-19: Ariel Izcovich - Fernando Tortosa

Supervisión CONETEC: Manuel Donato - Carlos González Malla - Santiago Torales

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19 - *Coronavirus Disease 2019*) es una patología respiratoria de humanos producida por la infección por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2.¹ El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 como una pandemia, y desde ese momento hasta el 13 mayo del 2021 se ha reportado aproximadamente para Argentina con más de 3.000.000 casos confirmados y 68.807 muertes.^{1,2}

Al no existir un tratamiento farmacológico específico contra el virus hasta el momento (aunque esteroides sistémicos han demostrado reducir la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 con complicaciones respiratorias graves y que las heparinas son efectivas en la prevención de la trombosis venosa profunda también en casos graves), la comunidad científica se ha enfocado en la búsqueda y desarrollo de intervenciones antivirales, y en resignificar diferentes tipos de fármacos que se utilizan en otras indicaciones.

El presente informe pretende evaluar si el empleo de budesonide inhalado es eficaz, seguro y resulta conveniente para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Argentina.

INTRODUCCIÓN

En los primeros informes de China, Italia y Estados Unidos que describen a los pacientes con COVID-19 ingresados en el hospital, los pacientes con asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) estaban significativamente sub-representados.³⁻⁶ Surgió entonces la hipótesis que esta sub-representación de las primeras cohortes, podría deberse al uso generalizado de glucocorticoides inhalados en esta población.⁷

El uso de glucocorticoides inhalados en pacientes con asma y EPOC tiene la finalidad de disminuir la inflamación de las vías aéreas y de este modo contribuir a reducir las exacerbaciones, que a menudo se deben a infecciones de origen viral.⁸ 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, además de la regulación en menos de la expresión de los genes ACE2 y TMPRSS2, que son críticos para la entrada de células virales en este epitelio.⁹

Budesonide inhalado se encuentra ampliamente disponible en Argentina y está aprobada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para la prevención de los síntomas respiratorios relacionados con la inflamación bronquial aguda o crónica.

Se realizó una evaluación de tecnología sanitaria, basada en evidencia proveniente de revisiones sistemáticas vivas y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica para brindar parámetros actualizados y balanceados que sean de utilidad para la toma de decisiones en los diferentes niveles de gestión.

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar parámetros de eficacia, seguridad, conveniencia y recomendaciones disponibles acerca del uso de esteroides inhalados para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

MÉTODOS

Las conclusiones del presente informe se sustentan en el análisis de los siguientes dominios:

EFECTOS EN LA SALUD

Teniendo en cuenta la velocidad con la que la información relacionada a la pandemia aparece y se modifica ([link](#)), se desarrolló un protocolo sustentado en proyectos que resume activamente la evidencia científica a medida que la misma se hace disponible. Con este fin se utilizó la plataforma Love de Epistemonikos para identificar revisiones sistemáticas “vivas”. Se seleccionaron aquellas con una calidad metodológica apropiada evaluada a través de la herramienta AMSTAR-2, y que a su vez llevaran un proceso de actualización frecuente.¹⁰ De cada una de las revisiones sistemáticas identificadas se extractaron los efectos de la intervención sobre los desenlaces priorizados como importantes o críticos separando los efectos del tratamiento sobre pacientes con COVID-19 (mortalidad, ingreso en asistencia ventilatoria mecánica, duración de estadía hospitalaria, tiempo a la resolución de síntomas o mejoría clínica al día 7-28 y eventos adversos graves) y la certeza en dichos efectos. Adicionalmente se extractaron datos relacionados a efectos de subgrupo potencialmente relevantes para la toma de decisión, con especial énfasis en el tiempo de evolución y la severidad de la enfermedad.

IMPLEMENTACIÓN

Este dominio contempla dos subdominios: la existencia de barreras y facilitadores para la implementación de la tecnología evaluada no consideradas en los otros dominios analizados, y los costos comparativos en relación con otras intervenciones similares.

RECOMENDACIONES

Para la identificación de recomendaciones sustentadas en evidencia y actualizadas, se utilizó la plataforma [COVID recmap](#). Se seleccionaron aquellas guías con rigor metodológico apropiado según la herramienta AGREE II (> 70%) y se incorporaron sus recomendaciones al informe.¹¹

CONCLUSIONES

Las conclusiones relacionadas a cada uno de los dominios analizados, y las conclusiones generales se construyeron siguiendo el siguiente esquema:

Efectos en la salud (se considera la magnitud de los efectos sobre desenlaces críticos y la certeza en dichos efectos)	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente favorece a la intervención	Los efectos positivos y negativos probablemente están balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente NO favorece a la intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos podría favorecer a la intervención	Los efectos positivos y negativos podrían estar balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos podría NO favorecer a la intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos de la tecnología es incierto porque la certeza en la evidencia es muy baja o porque no hay información		
Implementación: barreras y costos	La intervención se encuentra ampliamente disponible, es fácilmente implementable y el costo comparativo es pequeño (definido como un costo menor o igual al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días)	Existen complicaciones para adquirir o implementar la intervención y/o el costo comparativo es moderado (definido como un costo mayor al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días, pero menor o igual al de 10 tratamiento con dexametasona 6mg por día por diez días).	Existen complicaciones mayores para adquirir o implementar la intervención y/o el costo comparativo es grande (definido como un costo mayor al de diez tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días).
Recomendaciones	Las recomendaciones identificadas favorecen fuertemente la implementación de la tecnología	Las recomendaciones identificadas no tienen una dirección clara	Las recomendaciones identificadas NO favorecen fuertemente la implementación de la tecnología
	Las recomendaciones identificadas favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional		Las recomendaciones identificadas NO favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional
	No identificamos recomendaciones que cumplan con los criterios de inclusión del informe.		
Conclusiones globales	El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores beneficios que consecuencias negativas: <ul style="list-style-type: none"> Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + ausencia de barreras mayores para la implementación 	Los beneficios y consecuencias negativas resultantes del empleo de la tecnología probablemente se encuentren balanceados o, existe incertidumbre importante sobre las consecuencias de emplear la tecnología: <ul style="list-style-type: none"> Balance favorable entre los efectos positivos y 	El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores consecuencias negativas que beneficios: <ul style="list-style-type: none"> Balance desfavorable entre los efectos positivos y negativos en la salud Balance incierto en los efectos en salud

		<p>negativos en la salud + barreras importantes para la implementación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance equilibrado en los efectos en salud + ausencia de barreras mayores para implementación 	<ul style="list-style-type: none"> • Balance equilibrado en los efectos en salud + barreras mayores para implementación • Balance favorable en los efectos en salud + barreras mayores para implementación
--	--	---	--

ACTUALIZACIÓN CONTÍNUA

La información relacionada a la tecnología evaluada en el presente informe será monitoreada en forma continua. En caso de identificarse información nueva que pudiese modificar las conclusiones alcanzadas, el contenido del informe se actualizará de manera inmediata.

RESULTADOS

EFFECTOS EN LA SALUD

Se identificaron dos revisiones sistemáticas que cumplen con los criterios de inclusión del presente informe y que reportan sobre budesonide inhalado para pacientes con COVID-19.

	COVID-NMA Consortium (Grupo Cochrane París) ¹³	PAHO ¹⁴
AMSTAR-2	ALTA CALIDAD	MODERADA-ALTA CALIDAD
Última actualización	30/04/21	21/04/2021
Análisis realizado	Metaanálisis por parejas	Metaanálisis por parejas
Certeza en la evidencia	GRADE	GRADE

Se identificaron 2 ECA que incluyeron 1929 participantes en los que budesonide inhalado se comparó con la atención estándar u otros tratamientos.

Nombre del estudio	Criterio de inclusión e intervención	Características de la población	Tratamientos complementarios	Riesgo de sesgo
STOIC trial; Ramakrishnan y cols; 2020 ¹⁵	Pacientes con COVID-19 leves. N=150 N=71 asignado a budesonida (inh) 800 µg dos veces al día y N=69 asignados a cuidado standard	Edad media 45 ± 56 años, masculino 42,4%	NR	PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Alto
PRINCIPLE trial; Yu y cols 2021 ¹⁶	Pacientes con COVID-19 leve a moderado. N=1779 N=751 asignado a budesonida (inh) 800 µg dos veces al día para 14 días y N=1028 asignado a cuidado standard	Edad media 68,2 años, hombre 46,3%, hipertensión 21,9%, diabetes 20,5%, EPOC 18,3%,	NR	PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado

NR: no reporta

A continuación, se describen los efectos absolutos y la certeza en dichos efectos del tratamiento en personas con COVID-19, según lo reportado por las revisiones identificadas:

	PAHO	COVID-NMA Consortium	Conclusión	
Mortalidad			No hay información disponible	
Ventilación mecánica	1% menos (de 1,7% menos hasta 0,5% más) Muy baja ⊕○○○		Existe incertidumbre en el efecto de budesonide inhalado sobre la necesidad de ventilación mecánica invasiva	
Mejoría clínica al día 7-28	6% más (desde 1,8% más hasta 10,3% más) Baja ⊕⊕○○		Budesonide inhalado podría reducir el tiempo a la mejoría clínica	
Hospitalizaciones	1,3% menos (de 2,8% menos hasta 0,9% más) Baja ⊕⊕○○		Budesonide inhalado podría reducir las hospitalizaciones de pacientes con COVID-19	
Eventos adversos graves		0,8% más (desde 0,1% menos hasta 0% más) Muy baja ⊕○○○	Existe incertidumbre en el efecto de budesonide inhalado sobre los eventos adversos graves	

Consideraciones de subgrupo

Los pacientes incluidos en el estudio PRINCIPLE (Yu y cols 2021), que randomizó más de 1.779 pacientes con enfermedad leve a moderada, el 51% de la población tenía más de 65 años, en su mayoría género femenino (53%) y 83% tenía múltiples comorbilidades, pero se encontraban cursando su enfermedad en forma ambulatoria.¹⁶ Por su parte, el estudio STOIC (Ramakrishnan y cols) incluyeron 150 pacientes con enfermedad leve, ambulatorios con una edad media de 40 años y con menor prevalencia de otras enfermedades comórbidas.¹⁵

Pacientes con COVID-19 con enfermedad leve o moderada

<p>En pacientes con COVID-19 leve o moderada budesonide inhalado podría mejorar el tiempo de resolución de los síntomas y reducir las hospitalizaciones (Certeza baja ⊕⊕○○).</p> <p>Existe incertidumbre en el efecto de budesonide inhalado sobre la mortalidad, los eventos adversos severos y el ingreso en asistencia ventilatoria mecánica. (Certeza muy baja ⊕○○○)</p>	
--	--

Pacientes con COVID-19 con enfermedad grave a crítica

<p>No existe información suficiente para evaluar un efecto diferencial de budesonide inhalado en el subgrupo de pacientes con enfermedad grave o crítica</p>	
--	--

IMPLEMENTACION

Barreras y facilitadores

El budesonide inhalado se encuentra ampliamente disponible y aprobado por ANMAT como glucocorticoide de uso inhalatorio, antiinflamatorio y antialérgico de las vías respiratorias.

La aplicación y posología correcta requiere entrenamiento del usuario y existen diferentes presentaciones que requieren técnicas distintas y cierta práctica, sin embargo no se identificaron otras potenciales barreras para la implementación.

Costos

El ensayo PRINCIPLE utilizó budesonida inhalada (Turbohaler® 400 mcg), 800 mcg dos veces al día durante un máximo de 14 días o hasta que se utilicen todas las dosis del inhalador (lo que sea primero). El costo por tratamiento, tomando el precio de venta al público, oscila entre AR\$ 396 o USD 4 (200 mcg aerosol bronquial x 60dosis por 2 unidades) y AR\$ 2622.81 o USD 26 (400 mcg env.x 200 dosis para Turbohaler® por una unidad).¹⁷

<p>No se identificaron barreras potenciales para su implementación. El costo comparativo es bajo.</p>	
---	--

RECOMENDACIONES

No se identificaron recomendaciones que aborden el uso de esteroides inhalados para el tratamiento de COVID-19 y cumplieran con los criterios de inclusión del presente informe.

Pacientes con COVID-19 leves o moderados

No se identificaron recomendaciones que aborden el uso de esteroides inhalados para el tratamiento de COVID-19 en esta población	
--	--

Pacientes con COVID-19 graves y críticos

No se identificaron recomendaciones que aborden el uso de esteroides inhalados para el tratamiento de COVID-19 en esta población	
--	--

CONCLUSIONES

El cuerpo de evidencia disponible hasta el momento sugiere que budesonide inhalado podría mejorar el tiempo de resolución de los síntomas y disminuir las hospitalizaciones. Existe incertidumbre en el efecto de budesonide inhalado sobre la mortalidad, los efectos adversos severos o el ingreso en asistencia ventilatoria mecánica.

Budesonide inhalado se encuentran ampliamente disponible en Argentina y está aprobada por ANMAT para el tratamiento de síntomas respiratorios relacionados con la inflamación bronquial aguda o crónica.

Su costo comparativo es bajo y no se identificaron recomendaciones que aborden el uso de esteroides inhalados para el tratamiento de COVID-19.

Efectos en la salud	Budesonide inhalado podría mejorar el tiempo de resolución de los síntomas y disminuir las hospitalizaciones (baja certeza ⊕⊕○○). Existe incertidumbre en el efecto de budesonide inhalado sobre la mortalidad, los eventos adversos severos o el ingreso en asistencia ventilatoria mecánica (muy baja certeza ⊕○○○)	
Implementación: barreras y costo comparativo	No se identificaron barreras para su implementación. El costo comparativo es bajo.	
Recomendaciones	No se identificaron recomendaciones que aborden el uso de esteroides inhalados para el tratamiento de COVID-19	

PACIENTES CON ENFERMEDAD GRAVE O CRÍTICA

No existe suficiente información para valorar el efecto de budesonide inhalado sobre desenlaces críticos en pacientes con COVID-19 grave o crítica. No se identificaron barreras para su implementación. El costo comparativo es bajo. No se identificaron recomendaciones que aborden el uso de esteroides inhalados para el tratamiento de COVID-19	
---	--

PACIENTES CON ENFERMEDAD LEVE O MODERADA

El uso de budesonide inhalado podría mejorar el tiempo de resolución de los síntomas y disminuir las hospitalizaciones (baja certeza ⊕⊕○○). Existe incertidumbre en el efecto de budesonide inhalado sobre el ingreso en asistencia ventilatoria mecánica. No existen datos suficientes para establecer el efecto en la mortalidad y eventos adversos. No se identificaron barreras para su implementación. El costo comparativo es bajo. El costo comparativo es bajo. No se identificaron recomendaciones que aborden el uso de esteroides inhalados para el tratamiento de COVID-19	
--	--

REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Published 2021. Accessed April 15, 2021.
2. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Informes diarios. <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios>. Published 2021. Accessed April 15, 2021.
3. 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.
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–20.
5. 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: 887–927.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research* [Internet]. 2020;178:104787.
11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, y col. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. doi:10.1136/bmj.j4008
12. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;352. doi:10.1136/bmj.i1152
13. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, y col. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020;370. doi:10.1136/bmj.m2980
14. Thu Van Nguyen, Gabriel Ferrand, Sarah Cohen-Boulakia, Ruben Martinez, Philipp Kapp, Emmanuel Coquery, y col for the COVID-NMA consortium. (2020). RCT studies on preventive measures and treatments for COVID-19 [Data set]. Zenodo. <http://doi.org/10.5281/zenodo.4266528>
15. Pan American Health Organization. (2021, March 26). Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>
16. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, openlabel, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021 Apr;S2213260021001600.
17. PRINCIPLE Collaborative Group, Yu L-M, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the

community: interim analyses from the PRINCIPLE trial [Internet]. Primary Care Research; 2021 Apr [cited 2021 Apr 14]. Available from:
<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.04.10.21254672>

17. SPIROCORT TURBUHALER PRECIO. (2021, April 9). Alfabeta.
<https://www.alfabeta.net/precio/spirocort-turbuhaler.html>

argentina.gob.ar/salud