

# REPORTE BREVE N° 07

Versión 2

## USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

*Última actualización: 08 de setiembre de 2020*

## **EQUIPO REDACTOR**

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
3. Yuani Miriam Román Morillo – Equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
4. Milton José Max Rodríguez Zúñiga – Equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

Los miembros del equipo redactor declaran no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

## **FUENTE DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## **CITACIÓN**

IETSI - EsSalud. Uso de lopinavir/ritonavir para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Reporte Breve N° 07 Versión 2. Lima-Perú. 2020.

## **ACTUALIZACIÓN AL 08 DE SETIEMBRE DE 2020**

### **GENERALIDADES**

Lopinavir es el agente viral principal mientras que ritonavir actúa como un booster farmacocinético al inhibir a las enzimas citocromo 3A4 (y con ello aumenta la biodisponibilidad de lopinavir). La combinación ha sido aprobada como terapia antiretroviral en adultos con infección por HIV-1.

La combinación de lopinavir/ritonavir (LPV/r) es un inhibidor *in vitro* de la proteasa parecida a 3-quimotripsina (3CLpro) del SARS-CoV, y esta proteasa parece estar altamente conservada en el SARS-CoV-2 (Tahir ul Qamar et al. 2020; Liu y Wang 2020). La replicación del SARS-CoV-2 depende de la división de las poli-proteínas en una polimerasa de ARN dependiente de ARN y una helicasa (Zumla et al. 2016). Una de las enzimas responsables de esta división es la 3CLpro.

A partir de esta información, sobre la actividad *in vitro* del LPV/r sobre una enzima del SARS-CoV-2, es que se ha propuesto como un agente en investigación contra el COVID-19. La última actualización sobre el uso de LPV/r se realizó el 20 de marzo, con la publicación del ensayo abierto de Cao et al. En este ensayo no se encontraron diferencias entre LPV/r y tratamiento estándar (TE.) El estudio de Cao et al; mostró que el uso de lopinavir en pacientes con COVID-19, es semejante a placebo en términos de mortalidad, evaluación clínica o carga viral. La presente es una segunda actualización respecto a la más reciente evidencia disponible respecto a los efectos del LPV/r en pacientes con COVID-19.

### **MÉTODOS**

Se realizó una búsqueda de estudios en PubMed, Web of Science, Scopus, Embase, Cochrane Library y en medRxiv.org. También se realizó la búsqueda de ensayos en curso en los siguientes sitios: [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov), [www.who.int/ictcp/about/en/](http://www.who.int/ictcp/about/en/), y [www.clinicaltrialsregister.eu/](http://www.clinicaltrialsregister.eu/). La búsqueda se realizó el 08 de setiembre del 2020.

### **RESULTADOS**

Desde la última búsqueda se han identificado: un pequeño ensayo controlado con tratamiento estándar, una serie de ocho casos con los valores plasmáticos de lopinavir, dos guías de tratamiento y dos avisos sobre la detención de los brazos de LPV/r de dos

## USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

ensayos clínicos en curso. Se excluyó un estudio que comparó la combinación de LTV/r más interferón versus LTV/r solo, debido a la falta de un grupo control (If et al. 2020).

### Ensayos clínicos aleatorizados

#### ***Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial (Li et al. 2020)***

Este fue un ensayo de 86 pacientes hospitalizados con COVID-19 leve a moderado en un hospital en China, quienes fueron aleatorizados en tres grupos a recibir: 1) LPV/r (n=34), 2) el antiviral umifenovir (nombre comercial Arbidol; no disponible en USA, n=35) o 3) tratamiento estándar (n=17).

El desenlace primario fue la tasa de conversión positiva a negativa del PCR - SARS-CoV-2, desde el día de inicio del tratamiento hasta el día 21. Los desenlaces secundarios fueron la tasa de negativización del PCR - SARS-CoV-2 en el día 14, la tasa de antipirexis (definida como una temperatura axilar  $\leq 37.3^{\circ}\text{C}$  por más de 72 horas), la tasa de alivio de la tos, la mejora de la TAC torácica en los días 7 y 14, el deterioro del estado clínico de leve/moderado a severo/crítico. El estado severo se definió por la presencia de cualquiera de los siguientes criterios: tener dificultad respiratoria (FR  $30 \geq 30$ /minuto, saturación de oxígeno  $\leq 93\%$  en estado de reposo, presión de oxígeno arterial (PaO<sub>2</sub>)/concentración de oxígeno (FiO<sub>2</sub>)  $\leq 300$  mmHg. El estado crítico se definió por la presencia de alguno de los siguientes: desarrollo de dificultad respiratoria con necesidad de ventilación mecánica, ocurrencia de shock o requerimiento de UCI.

### Resultados

#### **Lopinavir/Ritonavir en comparación con tratamiento estándar**

El tiempo hasta negativización del SARS-CoV-2-ARN en el hisopado faríngeo fue similar entre ambos grupos. Los pacientes que recibieron LPV/r lograron negativización del SARS-CoV-2-ARN en el hisopado faríngeo en un promedio de 9 días (desviación estándar [SD]  $\pm 5.0$  días) y aquellos que recibieron tratamiento estándar lo lograron en un promedio de 9.3 días (SD  $\pm 5.2$  días)  $p=0.9$ .

La progresión a enfermedad severa ocurrió en ocho pacientes del grupo de LPV/r (18 %) y dos pacientes que recibieron tratamiento estándar (12 %) ( $p=5$ , no ajustado). Dos pacientes del grupo de LPV/r empeoraron a estado crítico. No hubo diferencias en ninguno de los desenlaces secundarios como la reducción de la fiebre, el alivio de la tos y mejora de las imágenes de la TAC torácica.

## Eventos adversos

No ocurrieron eventos adversos en el grupo de TE, comparado con 12 (35.3 %) pacientes en el grupo de LPV/r que sufrieron algún evento adverso. Los más comunes fueron la diarrea (9/34, 26.5 %), pérdida de apetito (5/34, 14.7 %) y elevación del ALT más de 2.5 veces el valor superior normal (1/21, 4.8 %). Un paciente en el grupo de LPV/r sufrió un evento adverso serio (diarrea severa). Se trataba de un paciente varón de 79 años, con diabetes e hipertensión arterial.

En este pequeño estudio no se observó ningún beneficio con el uso de LPV/r comparado con tratamiento estándar en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y enfermedad leve/moderada. Además, este estudio encontró que el uso de estos medicamentos se asoció con mayor incidencia de eventos adversos. El tiempo de la negativización del SARS-CoV-2-ARN no fue diferente entre LPV/r y TE, tampoco hubo diferencias en las proporciones de pacientes que lograron bajar la fiebre o calmar la tos. El uso de LPV/r se asoció con diarrea, pérdida de peso y aumento de la ALT. Los datos de este estudio son poco informativos por provenir de uno con una muestra pequeña, de naturaleza abierta y sin ajustes por múltiples comparaciones; lo que incrementa el riesgo de introducción de sesgos, especialmente en la medición de los desenlaces.

## Serie de casos

### ***Pharmacokinetics of Lopinavir and Ritonavir in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (Schoergenhofer et al. 2020)***

Los datos provenientes de estudios *in vitro* han sugerido que lopinavir tiene actividad antiviral contra el SARS-CoV-1, con una concentración media máxima efectiva (EC<sub>50</sub>)<sup>1</sup> de 4.1 µg/mL; contra el MERS-CoV con un EC<sub>50</sub> de 10.8 µg/mL; y recientemente contra SARS-CoV-2, con un EC<sub>50</sub> de 16.4 µg/mL (Choy et al. 2020). Es importante resaltar que el EC<sub>50</sub> para el HIV-1 es 0.07 µg/mL, más de 200 veces menor que para SARS-CoV-2 (Croxtall and Perry 2010). Con esta información, el objetivo de este estudio fue medir los niveles nadir de lopinavir y ritonavir en pacientes con COVID-19, aunque solo se midieron los de lopinavir.

Se trató de una serie de ocho pacientes con COVID-19 que fueron ingresados en salas de cuidados normales. Se cuantificaron los niveles plasmáticos de lopinavir mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem. Se excluyeron a los pacientes que tomaban concomitantemente inductores de CYP3A4.

---

<sup>1</sup>Half maximal effective concentration (EC<sub>50</sub>) se refiere a la concentración del medicamento que induce una respuesta que está en la mitad de la curva de respuesta general del medicamento. Dicho de otra manera, el EC<sub>50</sub> es la concentración requerida para obtener el 50% del efecto

## USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Los pacientes recibieron 400 mg de lopinavir y 100 mg de ritonavir dos veces al día por 3 a 10 días antes del análisis, el cual se realizó en la mañana un poco antes de la próxima dosis. Se asumió que para todos los pacientes las condiciones eran estables y la vida media de lopinavir era de 4 - 6 horas.

Los autores eligieron medir los niveles nadir debido a que consideraron que brindaba información farmacocinética más robusta comparada con una medición en un único punto; además que estos valores podrían ser comparados con los reportados en ensayos en pacientes con HIV.

### Resultados

Todos los pacientes tuvieron un curso de enfermedad no destacable y fueron dados de alta de las salas comunes. No se observaron efectos adversos de lopinavir y ritonavir. Las concentraciones nadir de lopinavir variaron entre 6.2 y 24.3 µg/mL (mediana: 13.6 µg/mL).

### Análisis crítico del estudio

En este primer reporte farmacocinético de lopinavir y ritonavir en pacientes hospitalizados con COVID-19, se encontró que los niveles nadir estuvieron muy por debajo del valor del EC50 contra SARS-CoV-2 reportado in vitro. Con las mismas dosis de LPV/r que usan los ensayos en curso (200 y 400 mg de lopinavir y de ritonavir entre 50 a 100 mg), la mediana de la concentración fue de 13.6 µg/mL, el doble de la observada en pacientes con HIV y que recibían la misma dosis (7.1 µg/mL) (Croxtall and Perry 2010). Desafortunadamente, lopinavir está completamente unido a las proteínas plasmáticas y solo el 1 % o 2 % está libre y es activo. Para traducir las concentraciones del medicamento in vitro a una concentración no unida in vivo, y por tanto activa, se requiere una corrección por la unión a las proteínas. La concentración no unida de lopinavir está lejos de alcanzar el EC50 de SARS-CoV-2 (16.4 µg/mL), aunque es claramente suficiente para inhibir al HIV-1. Una importante limitante de este estudio es que solo se cuantificaron los niveles nadir y no se detallaron otros datos farmacocinéticos. No existen datos disponibles de las concentraciones efectivas de lopinavir contra SARS-CoV-2 in vivo.

En conclusión, aunque las concentraciones nadir de lopinavir fueron aproximadamente el doble en esta muestra de pacientes con COVID-19 comparada con la de los pacientes con HIV, se requieren concentraciones mucho más altas, entre 60 a 120 veces mayores, para alcanzar el EC50 asumido a niveles nadir, y con ello es improbable que el tratamiento del COVID-19 a las dosis actualmente usadas sea efectivo.

## Decisiones de detenciones de la investigación del LPV/r

***Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY (RECOVERY) Trial on lopinavir-ritonavir, 29 June 2020 (“Lopinavir-Ritonavir-Recovery-Statement-29062020\_final.Pdf” n.d.)***

En marzo del 2020 el ensayo RECOVERY se estableció para evaluar una variedad de tratamientos potenciales para la COVID-19, incluyendo a LPV/r. Se han reclutado cerca de 11,800 pacientes procedentes de 176 hospitales del NHS en el Reino Unido.

El jueves 25 de junio, el comité independiente de monitoreo de datos (DMC, por sus siglas en inglés) realizó una revisión de rutina de los datos emergentes y recomendó levantar el ciego y mostrar los resultados del brazo de LPV/r a los investigadores principales.

El 29 de junio de 2020, el comité directivo concluyó que no había un efecto beneficioso con LPV/r en pacientes hospitalizados con COVID-19 y cerró la aleatorización de pacientes al brazo de LPV/r.

Se aleatorizaron un total de 1596 pacientes en el brazo de LP/r y se compararon con 3376 pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento usual o estándar. De estos pacientes, el 4 % requería ventilación mecánica invasiva cuando entraron en el estudio, el 70 % requería oxígeno solamente y el 26 % no requería intervención respiratoria. No hubo diferencia significativa en el desenlace primario de mortalidad a los 28 días (22.1% en el brazo de LPV/r versus 21.3 % en el de cuidado estándar; RR: 1.04; IC 95 %: 0.91-1.18; p=0.58) y los resultados fueron consistentes en diferentes subgrupos de pacientes. No hubo evidencia de efectos de beneficio en el riesgo de progresión a ventilación mecánica o estancia hospitalaria. Estos datos descartan convincentemente cualquier beneficio de LPV/r en la mortalidad de los pacientes hospitalizados por COVID-19 estudiados.

Los autores manifestaron que no pudieron estudiar un mayor número de pacientes en ventilación mecánica invasiva por la dificultad de administrar el medicamento a los pacientes en ventiladores. Por ello, no pudieron inferir conclusiones acerca de la efectividad en pacientes ventilados mecánicamente. Los resultados completos estarán disponibles en breve.

Peter Horby, profesor de enfermedades infecciosas y salud global del departamento de medicina de la Universidad de Oxford, e investigador principal del ensayo, dijo que estos resultados preliminares muestran que para los pacientes hospitalizados con COVID-19 y sin ventilación, el LPV/r no es un tratamiento efectivo. También acotó que el ensayo RECOVERY ha brindado resultados que han hecho posible realizar cambios en la

## USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

práctica global por tres veces. Este esfuerzo nacional extraordinario ha mostrado que dos medicamentos para tratar pacientes hospitalizados con COVID-19 en el mundo, hidroxiclороquina y LPV/r no mejoran la sobrevivencia, mientras que un medicamento hasta dicho momento no recomendado, dexametasona, salva vidas. Los resultados del uso de hidroxiclороquina y LPV/r están siendo preparados para ser enviados a revisión por pares.

***La OMS discontinuó los brazos de tratamiento COVID-19 con hidroxiclороquina y lopinavir/ritonavir (“Solidarity Clinical Trial for COVID-19 Treatments” n.d.)***

El 4 de julio de 2020 la OMS aceptó la recomendación del comité directivo internacional de discontinuar el brazo de LPV/r. El comité directivo formuló esta recomendación en base a la evidencia de los resultados interinos de la comparación de LPV/r con TE en el ensayo Solidarity, presentado el 1 y 2 de julio en la cumbre de la OMS en investigación e innovación del COVID-19.

Estos resultados interinos mostraron que LPV/r reduce poco o nada la mortalidad de los pacientes hospitalizados con COVID-19, comparado con TE. Los investigadores mencionaron que, aunque los resultados interinos no proveen evidencia sólida de aumento de la mortalidad, hubo, algunos signos de seguridad asociados con hallazgos de laboratorio en el ensayo Discovery, participante del ensayo Solidarity. Sus resultados serán presentados en una publicación con revisión por pares.

### **Guías de práctica clínica**

***Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Updated July 17, 2020. (CDC 2020)***

El panel de esta guía hace una recomendación en contra del uso de LPV/r (AI) para el tratamiento de COVID-19, excepto dentro de un ensayo clínico. La razón de esta recomendación en contra, se debe a que la farmacodinámica de los inhibidores de la proteasa del HIV, no permite asegurar que se logren concentraciones que puedan inhibir a la proteasa del SARS-CoV-2. Además, LPV/r no ha mostrado ser eficaz en pequeños ensayos aleatorizados controlados en pacientes con COVID-19.

***OMS- Manejo clínico del COVID-19, guía interina, 27 mayo 2020. (“WHO-2019-NCoV-Clinical-2020.5-Spa.Pdf” n.d.)***

En esta guía, las recomendaciones del tratamiento para pacientes con COVID-19 leve, moderado, severo o crítico, no incluyen el uso de LPV/r. Este medicamento se menciona

**USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

cuando se recomienda no usar LPV/r como tratamiento o profilaxis del COVID-19, a no ser en el contexto de ensayos clínicos. A la vez remarca que efectos adversos asociados gastrointestinales son los más frecuentemente asociados a su uso.

**Ensayos en curso comparados con placebo o tratamiento usual o estandar**

ID ENSAYO	TÍTULO	PAÍS	Tipo paciente	Desenlce primario	Etapa
NCT04372628	Trial of Early Therapies During Non-hospitalized Outpatient Window for COVID-19 (TREATNOW)	Estados Unidos	Adultos con infección confirmada por PCR por SARS-CoV-2 y cualquier síntoma de infección respiratoria por ≤6 días.	Mortalidad	Reclutando
NCT04351724	Austrian CoronaVirus Adaptive Clinical Trial (COVID-19) (ACOVACT)	Austria	Pacientes adultos hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 y saturación de oxígeno <94%	Cambio en un punto en una escala ordinal de severidad de 7 puntos	Reclutando
NCT04328012	COVID MED Trial - Comparison Of Therapeutics for Hospitalized Patients Infected With SARS-CoV-2 (COVIDMED)	Estados Unidos	Pacientes adultos hospitalizados por infección por SARS-CoV-2	Cambio en la puntuación de la escala NCOSS	Reclutando

**ANÁLISIS**

Hasta la actualidad, existe información con la que se puede sustentar que es altamente probable que LPV/r no ofrezcan beneficios clínicos en pacientes hospitalizados por COVID-19. Dos ensayos de moderada a baja calidad mostraron que comparado con TE, el uso de LPV/r no mostró ningún beneficio clínico o virológico. Además, recientemente se ha anunciado la detención del reclutamiento en los brazos de LPV/r en dos ensayos internacionales y grandes, debido a que los resultados no han mostrado ningún beneficio clínico, como la mortalidad, la progresión a ventilación mecánica y la duración de la hospitalización, en pacientes hospitalizados por COVID-19. Por último, los datos provenientes de una pequeña serie de casos sugieren que es improbable que se consigan las concentraciones requeridas y observadas in vitro para inhibir a la proteasa del SARS-CoV-2.

Los resultados de los ensayos de Cao y Li ofrecen una evidencia pequeña, heterogénea y con alto nivel de incertidumbre. Ambos estudios incluyeron un total de 250 pacientes, que usaron las mismas dosis de LPV/r, pero difirieron en el grado de severidad y los desenlaces primarios evaluados. Cao et al; incluyeron a pacientes con neumonía

## USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

confirmada por imágenes y saturación de oxígeno  $\leq 94$  %, mientras que Li et al; incluyeron a pacientes con enfermedad leve o moderada y sin requerimiento de oxígeno. El desenlace primario del estudio de Cao fue el tiempo hasta la mejora clínica, definido como una mejora de dos o más puntos en una escala ordinal de siete puntos o el tiempo hasta el alta hospitalaria. Otros desenlaces incluyeron la mortalidad, la duración de la ventilación, la carga viral. El ensayo de Li et al; eligió como desenlace primario a la tasa de negativización del ARN-SARS-CoV-2 en el día 21. Otros desenlaces incluyeron la negativización del virus en el día 14, la reducción de la fiebre, el alivio de la tos y mejora del estado clínico y de la imagen del TAC torácico. En el ensayo de Cao et al; no hubo diferencias en el tiempo hasta la mejora clínica entre los pacientes que recibieron LPV/r más tratamiento estándar y aquellos que solo recibieron TE. No hubo diferencias en la mortalidad entre LPV/r y TE ni en el tiempo de la hospitalización, estadía en la UCI o la duración de la ventilación mecánica. El estudio de Li et al, fue un estudio pequeño, abierto y pobremente reportado. No se describió el tratamiento estándar, no se detallaron las pruebas estadísticas y hubo reporte incompleto de los resultados. En el estudio de Cao et al, no se hicieron ajustes por múltiples comparaciones y solo reportaron el valor p del desenlace primario, y no se reportó el nuevo cálculo de la muestra necesaria, ni el poder de estudio cuando este fue terminado prematuramente. Los resultados de estos ensayos son mixtos y con limitada confianza, por lo que no contribuyen a esclarecer los efectos de LPV/r en el tratamiento de los pacientes con COVID-19.

Recientemente, dos ensayos grandes y multicéntricos sobre pacientes con COVID-19, han discontinuado el reclutamiento de pacientes en el brazo de LPV/r, debido a la observación de una ausencia de beneficio con el LPV/r, comparado con TE. Los resultados divulgados del estudio RECOVERY, que incluye a 1596 pacientes tratados con LPV/r, mostraron que no hubo diferencias en la mortalidad, riesgo de progresión a ventilación mecánica o estancia hospitalaria, entre TE y LPV/r. Asimismo, los resultados preliminares del ensayo Solidarity, organizado por la OMS, no mostraban un beneficio en la mortalidad. Estos datos descartarían, con un nivel de certidumbre que puede ser tomado como adecuado, cualquier beneficio de LPV/r en la mortalidad de los pacientes hospitalizados por COVID-19 estudiados. Sin embargo, estos resultados están aún en proceso de revisión y se espera su pronta publicación.

En relación al perfil de toxicidad de LPV/r, los pequeños ensayos disponibles mostraron resultados inconsistentes. Por un lado, el estudio de Cao et al; reportó proporciones similares de pacientes que sufrieron un evento adverso con el uso de LPV/r o TE (48.4 % y 49.5 %, respectivamente), mientras en el estudio de Li et al; el número de pacientes que sufrieron un evento adverso fue más alto en el grupo de LPV/r (35.3 %) comparado con el de TE (cero pacientes). Respecto a los eventos adverso serios, en el ensayo de Cao et al., más pacientes en el grupo de TE sufrieron de un evento adverso serio (32.3 %) comparado con el grupo de LPV/r (20.0 %); en contraste, un paciente en

## USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

el grupo de LPV/r del estudio de Li et al., sufrió un evento adverso. Sin embargo, ninguno de los dos ensayos realizó pruebas estadísticas para comparar ambos grupos. Con esta información limitada es aún incierto el perfil de toxicidad del LPV/r. No obstante, la OMS mencionó que los datos procedentes del estudio Discovery señalan problemas en la seguridad de LPV/r. Por ello, se espera que los estudios que están pendientes de publicación, brinden mayor información para aclararan este panorama.

Una pequeña serie de casos sugiere que, debido a la farmacodinamia de los inhibidores de la proteasa, es improbable que el LPV/r sea eficaz contra el SARS-CoV-2. El estudio de Schoergenhofer et al; encontró que los niveles séricos nadir de ocho pacientes quienes recibieron las dosis usuales de LPV/r, no alcanzaban la concentración máxima efectiva contra el SARS-CoV-2, determinado *in vitro*. Después de la corrección por unión a proteínas, los niveles nadir necesitarían ser aproximadamente entre 60 y 120 veces más alta, para lograr una concentración media máxima efectiva (EC50) para el SARS-CoV-2 observado *in vitro*. Aunque LPV/r tiene actividad *in vitro* contra SARS-CoV, se requerirían mayores niveles tolerables del medicamento para lograr una inhibición significativa *in vivo* (Chen et al. 2004).

En concordancia con la falta de evidencia respecto a la eficacia del LPV/r en el COVID 19, las guías del CDC y de la OMS hacen una recomendación en contra de su uso, ya sea como tratamiento o profilaxis, a no ser que su uso esté contemplado dentro del contexto de un ensayo clínico. Otros pocos ensayos que han incluido como comparadores a placebo o tratamiento, aún están en fase de reclutamiento. Por ello, será importante contar con la información completa de los ensayos que detuvieron sus brazos que usaban este medicamento, para llegar a conclusiones más precisas.

## CONCLUSIONES

Dos ensayos pequeños han fallado en mostrar un beneficio clínico o virológico del lopinavir/ritonavir sobre tratamiento estándar. Dos ensayos multicéntricos (RECOVERY y Solidarity) han detenido sus brazos de LPV/r debido a la ausencia de beneficios de su uso en la disminución de la mortalidad, la progresión a ventilación mecánica y estancia hospitalaria, comparado con tratamiento estándar. Con estos datos, procedentes de estudios grandes es poco probable que LPV/r ofrezca algún beneficio en el tratamiento del COVID-19. No obstante, se requiere la publicación de los estudios para inferir conclusiones más precisas. Las concentraciones plasmáticas del medicamento que se logran usando las dosis típicas de lopinavir/ritonavir están muy por debajo de los niveles necesarios para inhibir la replicación del SARS-CoV-2. Los datos respecto al perfil tóxico de LPV/r en los pacientes con Covid-19 son heterogéneos y ninguno de los ensayos fue diseñado para evaluar estadísticamente las diferencias entre los grupos debido al número de eventos observados. Los datos provenientes de los ensayos que detuvieron

## USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

los brazos de LPV/r aportaron mayor información respecto a los efectos tóxicos relacionados con su uso. Así, con la evidencia disponible a la fecha, el IETSI no recomienda el uso de LPV/r para el tratamiento de pacientes COVID-19 en cualquier fase de la enfermedad ya que los ensayos clínicos no han podido mostrar que este tratamiento ofrezca algún beneficio clínico que se espere sobrepase su potencial riesgo de causar eventos adversos.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Chen, F., K. H. Chan, Y. Jiang, R. Y. T. Kao, H. T. Lu, K. W. Fan, V. C. C. Cheng, et al. 2004. "In Vitro Susceptibility of 10 Clinical Isolates of SARS Coronavirus to Selected Antiviral Compounds." *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 31 (1): 69–75. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.03.003>.
- Choy, Ka-Tim, Alvina Yin-Lam Wong, Prathanporn Kaewpreedee, Sin Fun Sia, Dongdong Chen, Kenrie Pui Yan Hui, Daniel Ka Wing Chu, et al. 2020. "Remdesivir, Lopinavir, Emetine, and Homoharringtonine Inhibit SARS-CoV-2 Replication in Vitro." *Antiviral Research* 178: 104786. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104786>.
- Croxtall, Jamie D., and Caroline M. Perry. 2010. "Lopinavir/Ritonavir: A Review of Its Use in the Management of HIV-1 Infection." *Drugs* 70 (14): 1885–1915. <https://doi.org/10.2165/11204950-000000000-00000>.
- If, Hung, Lung Kc, Tso Ey, Liu R, Chung Tw, Chu My, Ng Yy, et al. 2020. "Triple Combination of Interferon Beta-1b, Lopinavir-Ritonavir, and Ribavirin in the Treatment of Patients Admitted to Hospital with COVID-19: An Open-Label, Randomised, Phase 2 Trial." *Lancet* (London, England). *Lancet*. May 30, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4).
- Li, Yueping, Zhiwei Xie, Weiyin Lin, Weiping Cai, Chunyan Wen, Yujuan Guan, Xiaoneng Mo, et al. 2020. "Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial." *Med (New York, N.y.)*, May. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.04.001>.
- Liu, Xin, and Xiu-Jie Wang. 2020. "Potential Inhibitors against 2019-NCoV Coronavirus M Protease from Clinically Approved Medicines." *Journal of Genetics and Genomics = Yi Chuan Xue Bao* 47 (2): 119–21. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2020.02.001>.
- "Lopinavir-Ritonavir-Recovery-Statement-29062020\_final.Pdf." n.d. Accessed September 7, 2020. [https://www.recoverytrial.net/files/lopinavir-ritonavir-recovery-statement-29062020\\_final.pdf](https://www.recoverytrial.net/files/lopinavir-ritonavir-recovery-statement-29062020_final.pdf).
- Schoergenhofer, Christian, Bernd Jilma, Thomas Stimpfl, Mario Karolyi, and Alexander Zoufaly. 2020. "Pharmacokinetics of Lopinavir and Ritonavir in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." *Annals of Internal Medicine*, May. <https://doi.org/10.7326/M20-1550>.
- "Solidarity Clinical Trial for COVID-19 Treatments." n.d. Accessed August 5, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>.
- Tahir ul Qamar, Muhammad, Safar M. Alqahtani, Mubarak A. Alamri, and Ling-Ling Chen. 2020. "Structural Basis of SARS-CoV-2 3CLpro and Anti-COVID-19 Drug

## USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Discovery from Medicinal Plants.” *Journal of Pharmaceutical Analysis* 10 (4): 313–19. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.009>.

Zumla, Alimuddin, Jasper F. W. Chan, Esam I. Azhar, David S. C. Hui, and Kwok-Yung Yuen. 2016. “Coronaviruses - Drug Discovery and Therapeutic Options.” *Nature Reviews. Drug Discovery* 15 (5): 327–47. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.37>.

## **PUBLICACIÓN AL 20 DE MARZO**

A la fecha, no está aprobado el uso de vacunas o tratamientos farmacológicos convencionales para el COVID-19. No obstante, algunos especialistas vienen recomendando el uso de tratamientos antivirales, basados en la experiencia ganada durante la epidemia SARS del 2002, producido por SARS-CoV (Chan, Wong, and Tang 2020). Ello porque, los virus SARS-CoV, MERS-CoV y COVID-19 pertenecen al mismo género de CoV, y todos tienen una estructura beta-CoV. Inclusive, el COVID-19 comparte un 80% de la secuencia de identidad genética con el SARS-CoV. En ese sentido, en vista que el lopinavir ritonavir (LPV/r), un inhibidor de la proteasa, mostró que tendría cierta eficacia contra el SARS-CoV, se plantea que dicho tratamiento también pueda ser utilizado contra la actual pandemia del COVID-19 (SARS-CoV-2). Es más, la herramienta de referencia clínica basada en evidencia como UpToDate indican que LPV/r ha mostrado actividad in-vitro contra el SARS-CoV y actividad contra el MERS-CoV en estudios de animales (UpToDate 2020). Sin embargo, según dicho portal, la evidencia científica disponible a la fecha de LPV/r contra el COVID-19 sólo proviene de reportes de casos, siendo su eficacia poco clara, por lo que requiere que sea evaluada en ensayos clínicos amplios<sup>2</sup>.

## **MÉTODOS**

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica sistemática rápida de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de LPV/r para el tratamiento de pacientes adultos con SARS-CoV-2. Para ello se realizó tanto una búsqueda sistemática en las principales bases de datos, tales como MEDLINE vía PubMed y en Cochrane Library. Así mismo, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud, así, en las principales sociedades o instituciones especializadas, tales como la World Health Organization (WHO) y Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Adicionalmente, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún en la página web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) y <http://apps.who.int/trialsearch> que contengan estudios acerca de LPV/r, y así disminuir el sesgo de publicación. Finalmente, se consideró extraer información con una estrategia de “bola de nieve” mediante la revisión de las listas de referencias de las revisiones sistemáticas, estudios primarios y revisiones narrativas seleccionadas que sean de relevancia.

---

<sup>2</sup>Disponible en [https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/coronavirus-disease-2019-covid19?search=covid%2019&source=search\\_result&selectedTitle=1~22&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H2513094760](https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/coronavirus-disease-2019-covid19?search=covid%2019&source=search_result&selectedTitle=1~22&usage_type=default&display_rank=1#H2513094760). Ingresado el 19 de marzo del 2020.

## RESULTADOS

### **Guías de práctica clínica (GPC)**

1. *Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Updated March 7, 2020. (CDC 2020)*

La GPC de la CDC, actualizada al 07 de marzo del 2020<sup>3</sup>, indica que no está disponible ningún tratamiento específico para el COVID-19. La GPC de la CDC no hace ninguna recomendación específica respecto al uso de LPV/r en los pacientes con COVID-19.

2. *World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Interim guidance. (WHO 2020b)*

La GPC interina de la OMS está destinada a los médicos que atienden a niños y adultos con SARS-CoV-2, publicada el 13 de marzo del 2020 (WHO/2019-nCoV/clinical/2020.4)<sup>4</sup>.

La GPC de la OMS no hace ninguna recomendación específica respecto al uso de LPV/r en los pacientes con COVID-19. Agrega que existen una gran cantidad de ensayos clínicos que se están llevando a cabo respecto a la eficacia y seguridad de algunos antivirales, y que están registrados en las páginas web [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) y <http://www.chictr.org.cn/abouten.aspx>.

3. *Grupo de trabajo de Bélgica<sup>5</sup>. INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR PATIENTS SUSPECTED OF/CONFIRMED WITH COVID-19 IN BELGIUM (Belgium Task Force 2020).*

Dicho documento, actualizado el 19 de marzo del 2020<sup>6</sup>, corresponde a una GPC interina destinada a los especialistas de Bélgica para tratar los casos de COVID19. Dicha GPC indica, con la evidencia preliminar disponible a la fecha, que hidroxiquina es la primera línea de tratamiento y lopinavir/ritonavir la segunda línea de tratamiento, para los casos de COVID-19. Específicamente, los especialistas del grupo de trabajo belga recomiendan el uso de LPV/r (400/100 mg cada 12 horas) como segunda línea de tratamiento de los pacientes con neumonía severa por COVID-19, en los casos de los pacientes que tengan contraindicación

---

<sup>3</sup> Disponible en <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. Ingresado el 19 de marzo del 2020.

<sup>4</sup> Disponible en [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Ingresado el 19 de marzo del 2020.

<sup>5</sup> Instituto de Medicina Tropical, Universidad de Antwerpen, Universidad SaintPierre, SCIENSANO, AFMPS-FAGG.

<sup>6</sup> Disponible en [https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID19\\_InterimGuidelines\\_Treatment\\_ENG.pdf](https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf). Ingresado el 19 de marzo del 2020.

## USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

de uso de hidroxiclороquina y cuando ésta se pueda brindar dentro de los 10 primeros días de iniciados los síntomas; o en los niños menores de 10 kg.

Dicha recomendación proviene de los resultados del ECA de Cao et al. (2020), el cual, según los especialistas, no ha mostrado beneficio clínico en pacientes hospitalizados con COVID-19. No obstante, los especialistas indicaron que, según los resultados de Cao et al., (2020), LPV/r podría tener un beneficio (corta estadía en UCI) en los pacientes que inician tratamiento antes de los 12 días de iniciado los síntomas, pero que no brindaría ningún beneficio si es administrado más tarde a dicho período. Dicho estudio será comentado más adelante.

Es importante agregar que dicha guía reporta que LPV/r viene siendo recomendada por los especialistas de los países de Italia (protocolo de Lombardía) y Francia, como tratamiento para los pacientes con enfermedad leve a moderada por COVID19, y como segunda línea de tratamiento para los pacientes con enfermedad severa y crítica por COVID-19. Al respecto, no es posible verificar dichos reportes en vista que no se cuenta con publicaciones al respecto.

En conclusión, la GPC belga recomienda el uso de LPV/r como segunda línea de tratamiento y de forma precoz en los pacientes con neumonía severa por COVID-19.

4. *China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). (Jin et al. 2020)*

La presente GPC rápida fue desarrollada por un grupo de especialistas clínicos y metodólogos chinos del grupo de trabajo del CPAM y publica el 06 de febrero del 2020. La GPC de la CPAM realiza una recomendación fuerte a favor o en contra de un tratamiento cuando el panel considera que es definitivo que los efectos deseables de una intervención superan sus efectos indeseables o cuando los efectos indeseables de una intervención superan sus efectos deseables, respectivamente. Además, realizan una recomendación débil a favor o en contra cuando el panel considera que los efectos deseables probablemente superen los efectos indeseables o los efectos indeseables probablemente superen los efectos deseables, respectivamente.

Así, el panel de la GPC de CPAM realiza una recomendación débil a favor del uso de LPV/r en los pacientes con SARS-CoV-2. Dicha recomendación se basa en los resultados de estudios observacionales retrospectivos del uso de LPV/r en las epidemias de SARS y MERS. Además, agregan que la evidencia procedente de una revisión sistemática reciente sugiere que el inicio del tratamiento debe ser temprano, ya que el inicio tardío del tratamiento no se tendría un efecto significativo. Dicha revisión sistemática, según CPAM, se encuentra disponible en el idioma chino.

## USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

5. *Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine (SCCM/ESICM). Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (Alhazzani et al. 2020).*

La presente es una GPC elaborada por un panel de la SCCM/ESICM, conformada por 36 expertos de 12 países, con el objetivo de realizar recomendaciones de tratamiento para los pacientes críticos con COVID-19 en UCI. Utilizaron la metodología GRADE y elaboraron recomendaciones por consenso: recomendación fuerte a favor y en contra (deben realizar o deben evitar), cuando la mayoría de individuos deberán recibir el tratamiento recomendado y recomendación débil a favor y en contra (se sugiere realizar o se sugiere evitar), cuando existen diferentes opciones apropiadas para los pacientes y las recomendaciones deben valorarse en cada circunstancia en específico, tomando en cuenta las preferencias de los pacientes o sus familiares.

Así, la GPC de SCCM/ESICM sugiere evitar el uso rutinario de LPV/r en los pacientes adultos con una condición crítica con COVID-19 (recomendación débil en contra, baja calidad de la evidencia). El panel indica que la evidencia de uso de LPV/r en SARS-CoV-2 proviene de evidencia indirecta de estudios previos en las epidemias de SARS-CoV y MERS, y que la evidencia directa proveniente del ECA de Cao et al., (2020), que, según el panel, no ha mostrado una reducción significativa en la mortalidad a los 28 días o en el tiempo a mejoría clínica. El panel agrega que dicho ECA tiene una serie de limitaciones, tales como la falta de cegamiento, el reducido tamaño de muestra, el reducido número de eventos de muerte, todo lo cual reduce la confiabilidad de dichos resultados. Asimismo, indican que, a su criterio, el uso de LPV/r estuvo asociado a un aumento de los eventos adversos (EA).

En conclusión, el panel de la SCCM/ESICM ha realizado una recomendación débil en contra el uso de LPV/r en pacientes adultos críticos con COVID-19.

### **Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de LPV/r en SARS-CoV**

1. *Cao et al., (2020). A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 (Cao et al. 2020)*

La presente publicación corresponde a un ECA (ChiCTR2000029308; fase no reportada), de etiqueta abierta, llevada a cabo entre el 18 de enero al 3 de febrero del 2020 en el hospital Jin Yin-Tan en Wuhan, China, en pacientes mayores de 18 años con neumonía por SARS-CoV-2 (confirmado a través de al menos un resultado positivo de PCR en al menos un espécimen) severo (definido como una saturación de oxígeno menor a 94 % y un PaFiO2 arterial menor a 300 mmHg). Los criterios de exclusión fueron aquellos pacientes en quienes que, a criterio médico, la inclusión en este ECA no sería beneficioso o si presentaban alguna comorbilidad

## USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

que lo pondría en riesgo de iniciar el estudio, hipersensibilidad al LPV/r, enfermedad hepática severa y pacientes que usen medicamentos con contraindicación de uso concomitante con LPV/r.

En total, 199 pacientes con neumonía severa por SARS-CoV-2 fueron aleatorizados a razón 1:1 a LPV/r (400/100 mg cada 12 horas enteral) + tratamiento estándar o a tratamiento estándar solo (no se brindó placebo en tabletas por la premura ante la epidemia). El tratamiento estándar incluyó el uso a demanda de oxígeno suplementario, ventilación invasiva o no invasiva, antibioticoterapia, vasopresores, diálisis, etc. La aleatorización se llevó a cabo de manera estratificada y en bloques de a cuatro, teniendo en cuenta el requerimiento de oxígeno en el enrolamiento (no oxígeno vs. cánula nasal vs. oxígeno de alto flujo vs. ventilación no invasiva vs. ventilación invasiva). Se realizó la asignación al tratamiento a través de un sistema de respuesta interactiva.

El desenlace primario fue el tiempo a la mejoría clínica, la cual se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta lograr una disminución de dos puntos en una escala ordinal de siete puntos o al alta hospitalaria (cualquiera que ocurra primero). La escala ordinal de siete puntos ha sido utilizada en estudios previos de influenza, y consiste en siete categorías<sup>7</sup> que indican la severidad clínica de un paciente. Los desenlaces secundarios fueron el estado clínico, evaluado con la escala ordinal mencionada en los días 7 y 14, así como la mortalidad a los 28 días, la duración de la ventilación mecánica, la duración de la hospitalización en los sobrevivientes, la duración del tratamiento hasta la muerte, la proporción de pacientes con ARN viral detectable y los eventos adversos<sup>8</sup>.

Según Cao et al. (2020), la rapidez de la expansión de la pandemia del COVID-19 conllevó a enrolar inicialmente a 160 pacientes, los cuales brindarían un poder estadístico del 80 % para detectar una diferencia de al menos ocho días en la mediana del desenlace primario, con un alfa de dos colas de 0.05, asumiendo que el tratamiento estándar tendría una duración de 20 días y que el 75 % de los pacientes presentarían mejoría clínica. Luego de enrolar 160 pacientes, los autores se enfrentaron al hecho de que el estudio no tenía el poder estadístico esperado, por lo que decidieron continuar enrolando a pacientes. No obstante, posteriormente apareció otro antiviral que empezó a ser utilizado en ensayos clínicos (remdesivir), por lo que decidieron detener el enrolamiento del presente ensayo clínico.

El análisis del desenlace primario se llevó a cabo con la prueba de log-rank, y el hazard ratio y los intervalos de confianza al 95 % se calcularon con el modelo proporcional de Cox. Cabe indicar que el análisis se realizó en la población por intención a tratar (ITT) y que el tiempo a la mejoría clínica se evaluó luego del día

---

<sup>7</sup> Escala ordinal de siete categorías comprende la categoría 1: no hospitalizado con regreso a las actividades normales; 2: no hospitalizado, pero no puede realizar sus actividades normales; 3: hospitalizado, pero no requiere oxígeno suplementario; 4: hospitalizado y requiere oxígeno suplementario; 5: hospitalizado y requiere oxígeno de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva o ambas; 6: hospitalizado y requiere ventilación invasiva; 7: muerte.

<sup>8</sup> Evaluado mediante el National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 4.0.

## USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

28, por lo que, aquellos pacientes que murieron o no presentaron mejoría clínica fueron censurados el día 28. Asimismo, cabe resaltar que cinco pacientes asignados al grupo LPV/r no recibieron ninguna dosis de tratamiento, pero fueron incluidos en el análisis ITT. Se preespecificaron dos análisis por subgrupos (i) aquellos pacientes que presentaron un puntaje  $> 5$  o  $\leq 5$  en la escala NEWS2<sup>9</sup>; (ii) aquellos que fueron aleatorizados antes de los 12 días o luego de los 12 días de iniciado los síntomas de la enfermedad. Cabe agregar que, los autores indicaron que no se realizaron ajustes por múltiples análisis para los desenlaces secundarios y demás, por lo que señalan que los intervalos de confianza no deberían ser utilizados como inferir efectos definitivos del tratamiento para los desenlaces secundarios.

**Resultados**

En total, 99 pacientes fueron asignados al grupo LPV/r + terapia estándar y 100 al grupo terapia estándar. Cinco pacientes del grupo LPV/r no recibieron el tratamiento asignado (tres murieron en las próximas 24 horas y dos porque los médicos de cabecera se negaron a brindarles el tratamiento). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento respecto a las características basales, específicamente respecto a la edad (medianas de 58 años, respectivamente), sexo (masculino 61 % vs. 59 %), diabetes (10 % vs. 13 %), mediana de temperatura (medianas de 36.5°C, respectivamente) y severidad clínica evaluada con la escala NEWS2 (medianas de 5 puntos, respectivamente). No obstante, se puede observar algunas diferencias de interés. Por ejemplo, al comparar los grupos LPV/r y terapia estándar, una mayor proporción de pacientes del grupo LPV/r presentaron frecuencia respiratoria mayor a 24/min (22 % vs. 16%), hipotensión arterial (2 % vs. 0 %), y una mayor carga viral en los hisopados (media de log<sub>10</sub> de 4.4 vs. 3.7). Luego, al evaluar la severidad clínica en la escala ordinal de siete grados, se observó un menor número de pacientes con el grado 3 (11 % vs. 17 %) y un mayor número de pacientes con grado 4 (72 % vs. 67 %) en el grupo LPV/r. Además, se observó que una proporción de pacientes del grupo LPV/r respecto al grupo control empezaron tratamiento luego de los 12 días de iniciado los síntomas (58 % vs. 52 % respectivamente), así como el uso de interferón al momento del enrolamiento (9 % vs. 13 % respectivamente). Cabe agregar que, durante el desarrollo del estudio, una menor proporción de pacientes del grupo LPV/r requirieron el uso de vasopresores (17 % vs. 27 %), terapia de reemplazo

---

<sup>9</sup> Escala que evalúa de manera rápida la gravedad clínica de un paciente, la cual tiene como criterios la frecuencia respiratoria, la saturación de oxígeno, el requerimiento de oxígeno suplementario, la frecuencia cardíaca, presión arterial, nivel de conciencia y la temperatura. Así, el riesgo clínico se mide como (i) bajo cuando la calificación es de 0, y se requiere monitorización cada 12 horas; (ii) bajo cuando el puntaje es de 1 a 4 y requiere monitorización cada 4 a 6 horas; (iii) bajo/medio cuando el puntaje es de 3, y requiere de respuesta urgente en hospitalización y monitorización cada hora; (iv) medio cuando el puntaje es de 5 a 6, y requiere respuesta urgente en hospitalización y monitorización cada hora; (v) alto, cuando el puntaje es de 7 o más y requiere respuesta de emergencia y monitoreo continuo de funciones vitales.

## USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

renal (3 % vs. 6 %), ventilación mecánica no invasiva (10 % vs. 19 %) y ventilación mecánica invasiva (14 % vs. 18 %).

A continuación, se reportan los desenlaces de interés del ECA de Cao et al. (2020). Cabe resaltar que el estudio sólo ha reportado el valor del p del desenlace primario, mas no ha reportado los valores del p de los desenlaces secundarios. En ese sentido, el Equipo Técnico del IETSI ha calculado la significancia estadística, en la medida de lo posible, con los datos proporcionados en la publicación.

### **1. Tiempo a mejoría clínica.**

No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento LPV/r y terapia estándar respecto al tiempo a mejoría clínica (medianas de 16 días vs. 16 días; HR 1.31, IC 95 % 0.95 – 1.85,  $p = 0.09$ ). Luego de excluir a los tres pacientes que fallecieron y no recibieron LPV/r, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento (medianas de 15 días vs. 16 días; HR 1.39, IC 95 % 1.0 – 1.91, valor de p no reportado).

En el análisis por subgrupos teniendo en cuenta la población ITT, se evidenció un menor tiempo a mejoría clínica en el grupo LPV/r en aquellos pacientes que empezaron tratamiento antes de los 12 días de iniciado los síntomas (HR 1.25, IC 95 % 1.77 - 2.05)<sup>10</sup>, pero no se observaron diferencias luego de los 12 días de iniciado los síntomas (HR 1.30, IC 95 % 0.84 – 1.99). No se observaron diferencias en la comparación por subgrupos teniendo en cuenta la severidad clínica evaluada con NEWS2.

### **2. Mortalidad a los 28 días.**

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la mortalidad a los 28 días entre los grupos LPV/r y terapia estándar (19 % vs. 25 %; diferencia absoluta – 5.8 %, IC 95 % -17.3 – 5.7) (riesgo relativo [RR] 0.77, IC 95 % 0.45 – 1.30;  $p = 0.326$ )<sup>11</sup> en la población ITT. Similares valores se reportaron luego de excluir a los tres pacientes que fallecieron sin recibir LPV/r (17 % vs. 25 %, diferencia absoluta -8.3, IC 95 % -19.6 – 3.0), entonces no hubo diferencia estadísticamente significativa.

En el subgrupo de pacientes que recibieron tratamiento antes de los 12 días de iniciado los síntomas, se evidenció que tampoco hubo diferencias entre los grupos en comparación respecto a la mortalidad a los 28 días (RR 0.70, IC 95 % 0.32 – 1.53,  $p = 0.3748$ ).

---

<sup>10</sup> Valores reportados en la publicación. Aparentemente, dicho valores no serías correctos al no encontrarse una relación entre el valor puntual y los intervalos de confianza.

<sup>11</sup> Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Dominio de STATA csi 19 25 80 75.

## USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

**3. Estadía en UCI.**

Se reportó una mediana de 6 días de estadía en UCI en el grupo LPV/r y una mediana de 11 días en el grupo terapia estándar (diferencia absoluta – 5 días, IC 95 % -9.0 – 0.0). No reportan los autores si dichas diferencias son estadísticamente significativas.

**4. Tiempo de aleatorización al alta.**

Se reportó una mediana de 12 días de tiempo de aleatorización al alta en el grupo LPV/r, y una mediana de 14 días de tiempo de aleatorización al alta en el grupo terapia estándar (diferencia absoluta de 1 día, IC95 % 0.0 – 3.0). Los autores no reportan si dichas diferencias son estadísticamente significativas.

**5. Mejoría clínica al día 14.**

Se encontró una mayor proporción de pacientes que alcanzaron la mejoría clínica al día 14 en el grupo LPV/r (46 % vs. 30 %; diferencia absoluta 16 %, IC 95 % 2.2 – 28.8) (RR 2.33, IC 95 % 1.07 – 2.23,  $p = 0.0193$ )<sup>12</sup>.

**6. Carga viral.**

No se detectaron diferencias entre los grupos de tratamiento en la carga viral en los diferentes puntos de evaluación (días 5, 10, 14 y 21). Tampoco hubo diferencias entre los grupos de tratamiento respecto al porcentaje de pacientes detectables al COVID-19 en los días 5 (35 % vs. 33 %), 10 (50 % vs. 49 %), 14 (55 % vs. 57 %), y 21 (59 % vs. 59 %).

**7. Otros desenlaces secundarios.**

El estudio reporta que no se detectaron diferencias entre los grupos de tratamiento en los otros desenlaces secundarios, tales como duración de oxigenoterapia, duración de hospitalización, tiempo de aleatorización a muerte.

**8. Eventos adversos (EA).**

No se reportaron diferencias estadísticamente significativas en los EA totales entre los grupos de tratamiento (48 % vs. 50 %). Respecto a EA serios, este estudio encontró una menor proporción de éstos en los pacientes del grupo LPV/r más terapia estándar en comparación con los que recibieron solo terapia estándar (19 % vs. 32 %; respectivamente). Sin embargo, se debe interpretar con cautela esta aparente diferencia siendo que ambos grupos recibieron la misma terapia estándar, por lo que es posible que la misma se deba a los desbalances en las frecuencias

---

<sup>12</sup> Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Dominio de STATA csi 46 30 53 70.

## USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

de ciertas características clínicas que hubo en la línea base entre los grupos en comparación o a sesgos propios de los diseños de etiqueta abierta.

Entre los EA serios de interés, hubo cuatro EA serios gastrointestinales en el grupo LPV/r y ninguno en el grupo terapia estándar. Por otro lado, hubo una mayor proporción en el grupo terapia estándar de los EA serios falla respiratoria aguda (13 % vs. 27 %), falla renal aguda (3 % vs. 6 %), infección secundaria (1 % vs. 6 %), y neumotórax (0 % vs. 2 %). Por otro lado, hubo una mayor proporción en el grupo LPV/r de los EA serios anemia severa (3 % vs. 0 %), gastritis aguda (2 % vs. 0 %) y hemorragia gastrointestinal baja (2 % vs. 0 %).

### Análisis

Los resultados del ECA de Cao et al., (2020) no han mostrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento LPV/r + terapia estándar vs. terapia estándar en los desenlaces de alta relevancia clínica, como tiempo a mejoría clínica (16 días vs. 16 días, HR 1.31,  $p = 0.09$ ) y mortalidad a los 28 días de tratamiento (19 % vs. 25 %, RR 0.326,  $p = 0.326$ ). Tampoco hubo diferencias en lo referente a carga viral. Por otra parte, con la información proporcionada por los autores, no es claro si hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento respecto a los desenlaces días de estadía en UCI, tiempo al alta, y mejoría clínica al día 14. De ellas, sólo ha sido posible al equipo del IETSI calcular la significancia estadística, a favor del grupo LPV/r, respecto a la mejoría clínica al día 14 ( $p = 0.0193$ ). Asimismo, no se presentaron diferencias en el total de EA (48 % vs. 50 %). Sin embargo, se observó diferencias estadísticamente significativas, favorables para el grupo LPV/r, respecto a las proporciones de EA serios (19 % vs. 32 %), aunque estos resultados deben interpretarse con cautela siendo que hubo desbalances en características clínicas clave en las mediciones de línea base entre los grupos en tratamiento y la naturaleza de ensayo de etiqueta abierta.

En ese sentido, se tiene una serie de amenazas a la validez interna del ECA de Cao et al., (2020), lo cual limita la interpretación de sus resultados. En primer lugar, no es claro la potencia estadística con la que cuenta el estudio, ya que inicialmente indicaron que con un total de 160 pacientes se tendría una potencia estadística del 80 % para detectar una diferencia de ocho días en el desenlace primario. No obstante, tras tener una mayor información sobre el comportamiento del virus, indicaron que, con dicha muestra, no se tendría la potencia estadística para detectar diferencias entre los grupos de tratamiento por lo que continuaron enrolando pacientes. Sin embargo, detuvieron el estudio prematuramente luego de disponer de otro tratamiento antiviral, lo cual no permite tener la certeza sobre si existen verdaderas diferencias respecto a los desenlaces mencionados entre los grupos de tratamiento. Además, no se realizó corrección por múltiples análisis, por lo cual no se conoce si las diferencias presentadas en algunos desenlaces, tales como tiempo de estadía en UCI, tiempo al alta, y mejoría clínica al día 14, serían estadísticamente significativas. Es importante agregar que, si bien no hubo diferencias

## USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

estadísticamente significativas respecto a las características clínicas basales, se detectaron algunas diferencias que podrían sugerir que los pacientes del grupo LPV/r + terapia estándar tuvieron algunas características clínicas basales más desfavorables en comparación con el grupo terapia estándar, tales como frecuencia respiratoria > 24/min, carga viral, severidad clínica grado 4, inicio del tratamiento posterior a los 12 días de iniciado los síntomas, y un menor proporción de pacientes que usaban interferón.

Así, con los resultados de este ensayo clínico, no sería posible determinar si existe un beneficio clínico neto con el uso de LPV/r + terapia estándar, en comparación con el uso de terapia estándar sola, respecto a los desenlaces de eficacia y seguridad, en los pacientes del ECA de Cao et al., (2020). Dado que, si bien se encontraron diferencias estadísticamente significativas en un desenlace secundario (mejoría clínica al día 14) y diferencias numéricas en otros dos desenlaces secundarios (estadía en UCI y tiempo de aleatorización al alta), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en dos desenlaces de alta relevancia clínica, como son el tiempo a mejoría clínica y mortalidad a los 28 días y carga viral. En consecuencia, los datos disponibles a la fecha de Cao et al., (2020) han mostrado que el uso de LPV/r + terapia estándar, en comparación con terapia estándar sola brindarían similares resultados respecto a los desenlaces de eficacia de alta relevancia clínica en los pacientes adultos con neumonía severa por SARSCoV-2.

### Estudios observacionales de LPV/r en COVID-19

1. *Deng et al., (2020). Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019 : a retrospective cohort study (Deng et al. 2020)*

El presente es un estudio observacional retrospectivo que incluyó a pacientes diagnosticados con neumonía sin ventilación invasiva causada por COVID-19 (confirmados por estudios de PCR) entre el 17 de enero al 13 de febrero del 2020 del Hospital de Sun Yat-Sen de China. Los grupos de comparación fueron los pacientes que recibieron tratamiento combinado con arbidol (200 mg cada ocho horas) y LPV/r (400/100 mg cada 12 horas hasta que los niveles de COVID-19 sean indetectables) y aquellos que recibieron monoterapia con LPV/r. Ambos grupos recibieron tratamiento de soporte. No hubo aleatorización. El desenlace primario fue conversión negativa de SARS-CoV-2 desde el diagnóstico al día 7 y al día 14. De los 56 pacientes con diagnóstico confirmatorio de SARS-CoV-2, 23 fueron excluidos porque ingresaron a UCI y porque no presentaron alteraciones radiológicas. De los restantes (n=33), 16 recibieron tratamiento combinado y 17 recibieron monoterapia. No se presentaron diferencias sociodemográficas ni de severidad clínica entre los dos grupos de comparación, excepto por el hecho de que el grupo monoterapia había recibido terapia con corticoesteroides en una mayor proporción que el grupo combinado (41 % vs. 6 %.  $p < 0.05$ ).

## USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Los resultados mostraron que se presentaron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo tratamiento combinado, respecto al desenlace primario (12/16, 75 % vs. 6/17, 35 %,  $p < 0.05$ ) a los 7 días de tratamiento. A los 14 días, también se presentaron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo combinado respecto al desenlace primario (15/16, 94 % vs. 9/17, 53 %,  $p < 0.05$ ). Asimismo, los autores agregan que también se detectaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la mejoría radiológica de los pacientes, a favor del grupo de tratamiento combinado (11/16, 69 % vs. 5/17, 29 %,  $p < 0.05$ ) luego de siete días de tratamiento. No se mencionan los resultados de dicho desenlace a los 14 días de tratamiento.

En ese sentido, los autores sugieren que el tratamiento combinado con LPV/r y arbidol presentan una eficacia significativa, en comparación con el uso de LPV/r solo, respecto a la tasa de conversión del SARS-CoV-2 luego de 7 y 14 días de tratamiento y de mejoría radiológica luego de 7 días de tratamiento, en los pacientes adultos con COVID-19 sin ventilación invasiva. No obstante, dichos resultados aún son preliminares, tienen factores de confusión y sesgos de relevancia, entre los que destaca el hecho de que el grupo tratamiento en monoterapia usó en una mayor proporción corticoesteroides, lo cual viene presentando recomendaciones de uso en contra por parte de las GPC internacionales (UpToDate 2020; WHO 2020b).

2. *Jun et al., 2020. Efficacies of lopinavir/ritonavir and abidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia. (Jun et al. 2020)*

El presente estudio está publicado en idioma chino. Su diseño corresponde a un estudio observacional retrospectivo de 134 casos de neumonía por COVID-19 de un hospital de Shangai, y tuvo como objetivo comparar tres esquemas de tratamiento, entre los que se incluye el uso de sólo la terapia estándar ( $n=48$ , grupo control, que incluía el uso de interferón alfa 2b humano recombinante en aerosol + tratamiento de soporte) vs. LPV/r (800/200mg) + terapia estándar ( $n=52$ ) vs. abidol (200 mg cada ocho horas) + terapia estándar ( $n=34$ ). Al evaluar las características basales entre los grupos de tratamiento, se detectaron mayores niveles de proteína C reactiva y una menor proporción de pacientes con enfermedad leve en el grupo control.

Los autores reportaron que, luego de una mediana de tratamiento de 07 días, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de tratamiento respecto a la negativización del COVID-19 en las muestras tomadas. Tampoco se encontraron diferencias en el análisis multivariado para la negativización del PCR de COVID-19 en las muestras respiratorias. Tampoco se encontraron diferencias respecto a la tasa de conversión negativa del PCR a los 7 días de tratamiento entre los grupos LPV/r vs. abidol vs. estándar (72 % vs. 82 % vs. 77 %,  $p = 0.79$ ). Agregan que se presentaron nueve casos de eventos adversos en el grupo LPV/r (17 %), entre los que se listan frecuentemente náuseas y diarrea, tres casos en el grupo abidol (9 %), y cuatro casos (8 %) en el grupo estándar.

## USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

En ese sentido, el presente estudio sugiere que una similar eficacia entre LPV/r y la terapia estándar respecto a conversión negativa del COVID-19 en los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. Cabe indicar que el estudio presenta factores de confusión y sesgos de relevancia, como, por ejemplo, el grupo terapia estándar tuvo una mayor proporción de pacientes con enfermedad severa y crítica (n=4, 8 %).

**Casos clínicos de LPV/r en COVID-19**

1. *Liu et al., (2020). Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavircombined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. (Liu et al. 2020)*

Dicha publicación corresponde a una serie de 10 casos de pacientes diagnosticados con el SARS-CoV-2 a través de técnicas de PCR, provenientes del Hospital de Xixi, en China, entre enero y febrero del 2020. El 60 % fueron mujeres, la mediana de edad fue de 42 años, y tres pacientes presentaron comorbilidades (uno con HTA, otro con enfermedad hepática crónica, y otro fumador crónico). El reporte de los casos da cuenta de una mediana de inicio de tratamiento luego de inicio de los síntomas de cinco días, y un total de seguimiento de 14 días. Además, de que tres de los 10 pacientes presentaron enfermedad grave a pesar del uso de LPV/r, asociada a interferón alfa 2b, por lo que dicho antiretroviral tuvo que ser retirado. A pesar del retiro de LPV/r en esos tres pacientes, dos continuaron deteriorándose mientras que uno fue mejorando clínicamente. Mientras que en los otros siete pacientes que toleraron el uso de LPV/r también presentaron una mejoría clínica progresiva. Los eventos adversos reportados más frecuentes fueron hipokalemia y gastrointestinales (no reportan frecuencia).

2. *Lim et al., 2020. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of Coronavirus Disease 2019 in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR (Lim et al. 2020).*

Los autores reportaron el caso de un paciente varón coreano de 54 años de edad, procedente de Wuhan, que luego de seis días de ser hospitalizado por cuadro infeccioso por el COVID-19, desarrolla una neumonía atípica, la cual es tratada dos días después con LPV/r (800/200mg) (se inició tratamiento 10 días después de iniciada la enfermedad), luego de lo cual el PCR viral se vuelve indetectable. Los autores plantean que la resolución del cuadro se puede deber a la evolución natural de la enfermedad, al uso del retroviral, o a ambos. Además, sugieren el uso del retroviral en los grupos de pacientes con neumonía por el COVID-19 de alto riesgo (ancianos o con comorbilidades), en etapas tempranas de la infección.

## USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

3. *Han et al., 2020. The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019 (Han et al. 2020).*

Los autores reportaron el caso de un paciente varón de 47 años de la ciudad de Wuwei en China, procedente de Wuhan, con antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y fumador crónico, que desarrolla neumonía atípica luego de siete días de síntomas generales (fiebre, malestar, tos, etc.), luego de ser detectado como infectado por el SARS-CoV-2. Los autores indican que el paciente fue iniciado con metilprednisonona e interferón alfa, pero presentó evolución desfavorable del cuadro por lo que fue trasladado a un hospital de mayor complejidad. En dicho hospital (luego de dos días de iniciado el tratamiento hospitalario antes mencionado) recibió LPV/r 800/200 mg diarios, asociado a metilprednisolona 40 mg /día, interferón alfa2b recombinante humano (10 millones de UI diarios), ambroxol 60 mg diarios, antibioticoterapia empírica con moxifloxacino 0.4g diarios, y oxígeno humidificado de alto flujo. Así, reportaron que luego de dos días de iniciado el tratamiento (cuatro días después de iniciado el tratamiento hospitalario), se evidenció una caída de la fiebre y una mejoría de los síntomas generales, y luego de ocho días de tratamiento, se le suspende el oxígeno suplementario debido a la buena evolución. En ese sentido, los autores sostienen que el uso de LPV/r logró una mejoría sustancial del cuadro del paciente, quien había fallado previamente al uso de metilprednisolona e interferón alfa.

4. *Young et al., (2020). Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore (Young et al. 2020).*

Dicha publicación corresponde a una serie de 18 casos diagnosticados con la infección por el COVID-19 a través del PCR para SARS-CoV-2, provenientes de cuatro hospitales del tercer nivel de Singapur, entre el 23 de enero al 3 de febrero del 2020. Los pacientes con sospecha de neumonía adquirida en la comunidad recibieron antibioticoterapia empírica y oseltamivir. El uso de LPV/r (200mg/100 mg dos veces al día VO por hasta 14 días) quedó a elección del médico tratante. No se incluyó el uso de corticoides en los protocolos de atención por haber demostrado un aumento de la mortalidad en los casos de influenza severa. De los seis pacientes que necesitaron oxígeno suplementario (por tener una saturación de oxígeno menor al 92 %), cinco de ellos recibieron LPV/r. Tres de los cinco pacientes (60 %) presentaron una mejoría clínica en los tres días siguientes de iniciado el tratamiento antiviral, y en dos de ellos (40 %) no se detectaron restos del virus en los hisopados nasofaríngeos a los dos días de tratamiento. Dos de los cinco pacientes se deterioraron a pesar del uso de LPV/r y uno de ellos necesitó ventilación mecánica sumado al hecho de que la carga viral persistió positiva en los hisopados faríngeos a pesar el tratamiento antiviral durante toda su estadía en UCI. Cuatro de los cinco pacientes (80 %) presentaron eventos adversos de náusea, vómitos, diarrea, y tres presentaron alteración de las transaminasas. Sólo un paciente completó los 14 días de tratamiento. Los autores no realizaron una comparación entre aquellos que recibieron LPV/r y aquellos que no lo recibieron. Así, la evidencia del beneficio de

## USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

LPV/r es incierto, porque si bien mejoró la evolución clínica de tres pacientes, no pudo prevenir la progresión de la enfermedad en dos de ellos.

5. *Wang et al., 2020. Clinical Characteristics and Therapeutic Procedure for Four Cases With 2019 Novel Coronavirus Pneumonia Receiving Combined Chinese and Western Medicine Treatment (Wang et al. 2020).*

Dicha publicación da cuenta de cuatro pacientes con neumonía por el CoV-19 de un hospital de Shangai en China. Tres pacientes del sexo masculino y una femenina, de 32, 19, 63 y 63 años respectivamente, de los cuales sólo uno presentaba como comorbilidad esteatosis hepática. Todos los pacientes fueron tratados con LPV/r (Kaletra, 400/100 mg cada 12 horas VO), asociado a arbidol (un antiviral usado contra la influenza, 0.2g cuatro veces al día VO) y una medicina tradicional china conocida como Shufeng Jiedu. La duración del tratamiento antiviral fue de 6 a 15 días, asociada a tratamiento antibiótico empírico y oxígeno suplementario. El caso número 1 inicio tratamiento el 21 de enero y para el 27 de enero había presentado una mejora sustancial en los marcadores de laboratorio, en las pruebas radiológicas, en los parámetros clínicos, y se evidenció hisopados faríngeos negativos, por lo que fue dado de alta el 29 de enero. El caso número 2 inició tratamiento el 24 de enero, y para el 28 de enero presentó mejora sustancial en los exámenes de laboratorio y para el 29 de enero había presentado mejoría clínica y radiológica, asociado a negativización de los hisopados faríngeos, por lo que fue dado de alta. El caso número 3 inició tratamiento el 24 de enero, presentado reducción de la fiebre al día siguiente. Para el 29 de enero se había notado empeoramiento radiológico, el cual mejoró para el 01 de febrero. Para el 04 de febrero el paciente había presentado mejoría clínica y radiológica, con un resultado del hisopado faríngeo negativo, por lo que quedó a la espera de otro resultado negativo para el alta. El caso número 4 inició tratamiento el 22 de enero, asociado a seroalbúmina y gamma-inmunoglobulina. El 31 de enero el paciente fue intubado por empeoramiento del cuadro clínico, sin embargo, para el 05 de febrero se evidenció mejoría radiológica, pero hasta la publicación del reporte el paciente aún seguía usando ventilación mecánica. Los autores concluyen indicando que, de dos pacientes con neumonía leve y dos con neumonía severa producidos por la infección del CoV-2019, que recibieron LPV/r, tres (75 %) presentaron una mejoría clínica significativa, mientras que el otro paciente había mostrado signos de mejoría, aunque aún seguía hospitalizado.

**Estudios en progreso o no publicados**

1. *The Efficacy of Lopinavir Plus Ritonavir and Arbidol Against Novel Coronavirus Infection (ELACOI). NCT04252885*

Dicho estudio es un ECA de fase IV, de etiqueta abierta, que tiene como objetivo comparar la eficacia y seguridad de LPV/r + tratamiento estándar vs. arbidol + tratamiento estándar vs. tratamiento estándar, en al menos 125 pacientes con la

## USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

infección por COVID-19. Se espera que el estudio se complete para el 31 de julio del 2020.

2. *Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon- alpha in patients with mild to moderate novel coronavirus pneumonia. (Chinese Clinical Trial Registry No. ChiCTR2000029387).*

Dicho estudio es un ECA de fase III, de etiqueta abierta, de un solo centro de estudio, que tiene como objetivo comparar la eficacia de tres regímenes de tratamiento antiviral ribavirina + interferón alfa vs. LPV/r + interferón alfa vs. ribavirina + LPV/r + interferón alfa en al menos 108 pacientes con COVID-19.

3. *Comparison of Lopinavir/Ritonavir or Hydroxychloroquine in Patients With Mild Coronavirus Disease (COVID-19). NCT04307693*

Dicho estudio es un ECA de fase 2, de etiqueta abierta, multicéntrico, que tiene como objetivo comprar la eficacia y seguridad de un esquema de LPV/r vs. hidroxiclороquina vs. terapia estándar en al menos 150 pacientes mayores de 16 años con COVID-19 leve. Se espera que los resultados se completen para finales de mayo del 2020.

## CONCLUSIONES

1. El uso de LPV/r en el tratamiento de COVID-19 se basa en aspectos de plausibilidad biológica ya que este virus pertenece al mismo género que el virus SARS-CoV, para el que hay cierta evidencia observacional proveniente de las epidemias SARS y MERS donde se habrían encontrado algún beneficio clínico.
2. Las GPC internacionales no brindan recomendaciones homogéneas respecto al uso de LPV/r en los pacientes con COVID-19. Las GPC de la CDC y OMS no han realizado alguna recomendación específica respecto al uso de LPV/r en los casos de SARS-CoV-2. Un reporte de la OMS sugiere el uso de tratamientos en investigación, tales como LPV/r, en asociación con el tratamiento de soporte para el SARS-CoV-2 (WHO 2020a), dentro de ensayos clínicos. Una guía elaborada por especialistas belgas recomienda el uso de LPV/r como segunda línea de tratamiento, luego del uso de hidroxiclороquina, en los pacientes con neumonía severa por SARS-CoV-2 basados en el ECA de Cao et al., (2020). La GPC del CPAM de China recomienda el uso de LPV/r en los pacientes con SARS-CoV-2, basados en evidencia indirecta de uso de dicho medicamento en las epidemias SARS y MERS. La GPC de SCCM/ESICM sugiere evitar el uso de LPV/r en pacientes críticos con COVID-19, basados en la evidencia directa proveniente del ECA de Cao et al., (2020). Las dosis utilizadas en los reportes mencionados son de dos tabletas de LPV/r de 200/50 mg dos veces al día VO por 14 días.

## USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

3. La evidencia proveniente de casos clínicos sobre el uso de LPV/r en el SARS-CoV2, sugeriría que LPV/r sería un tratamiento de beneficio contra la infección del COVID-19 ya que la mayoría de los pacientes (ocho de los 11 pacientes, 73 %) presentaron mejora clínica tras el uso del mencionado tratamiento. Sin embargo, cabe considerar que dicha evidencia es de muy baja calidad porque existe una serie de factores de confusión que limitan su interpretación como: los esquemas de tratamiento fueron muy diferentes entre sí, se iniciaron en diferentes etapas de la infección, los pacientes presentaron diferentes grados de severidad clínica, y se asociaron a otros tratamientos antivirales, como interferón alfa, oseltamivir o arbidol.
4. La evidencia proveniente de dos estudios observacionales retrospectivos de uso de LPV/r en COVID-19 han mostrado resultados contradictorios. Por un lado, un estudio (Dang et al., [2020]) mostró que LPV/r + arbidol era más efectivo que LPV/r solo para conversión negativa del PCR a los días 7 y 14 en los pacientes con COVID-19 sin enfermedad invasiva. Por otro lado, otro estudio (Jun et al., [2020]) mostró que LPV/r no era más efectivo que la terapia estándar para la conversión negativa del PCR luego de terminar los esquemas de tratamiento y luego de 7 días de tratamiento, en pacientes con neumonía por COVID-19. Dicha evidencia es preliminar y cuenta con muchas limitaciones para su interpretación, ya que los grupos de comparación no fueron aleatorizados, y presentaron factores de confusión y sesgo en sus resultados.
5. La evidencia directa proveniente de un ECA (Cao et al., [2020]) sugiere un balance riesgo beneficio incierto para el uso de LPV/r + terapia estándar, en comparación con la terapia estándar sola, en los pacientes con neumonía severa por SARS-CoV2. Ello porque, por un lado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los principales desenlaces de eficacia entre los grupos de tratamiento, mientras que potenciales sesgos de selección y de otros sesgos dependientes del diseño de etiqueta abierta del estudio oscurecen la interpretación de aparente diferencia entre los grupos de comparación en lo referente a eventos adversos serios. En general, dicho ECA tuvo una serie de amenazas a su validez interna, como cambios en el protocolo, falta de corrección para múltiples análisis, diferencias en las características basales de los grupos de tratamiento, lo cual limita la interpretación de sus resultados. En ese sentido, no es posible determinar un beneficio neto con LPV/r en los pacientes con SARS-CoV-2.
6. En ese sentido, la evidencia disponible a la fecha, proveniente del ECA de Cao et al. (2020) y el estudio observacional Jun et al. (2020), no han encontrado beneficios netos atribuibles a LPV/r + terapia estándar en los principales desenlaces de eficacia, en comparación con el uso de la terapia estándar sola, por lo cual no es posible llegar a conclusiones de beneficio que pueda ser atribuible a dicho medicamento. Siendo que la calidad de la evidencia es aún limitada, futuros ensayos clínicos son importantes para tener mayor certeza de estos hallazgos. Por lo tanto, a la fecha, con la evidencia disponible, no es posible sustentar técnicamente una recomendación consistente a favor del uso del LPV/r en el tratamiento de pacientes con infección severa COVID-19.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alhazzani, Waleed, Morten Hylander Møller, Yaseen M Arabi, Mark Loeb, Michelle Ng Gong, Simon Oczkowski, Mitchell M Levy, et al. 2020. "Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." *Intensive Care Medicine*, March, 104.

Belgium Task Force. 2020. "Interim Clinical Guidance for Patients Suspected of/Confirmed with COVID-19 in Belgium. Version 3." March 16, 2020. [https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID19 InterimGuidelines Treatment ENG.pdf](https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID19%20InterimGuidelines%20Treatment%20ENG.pdf).

Cao, Bin, Yeming Wang, Danning Wen, Wen Liu, Jingli Wang, Guohui Fan, Lianguo Ruan, et al. 2020. "A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19." *New England Journal of Medicine* 0 (0): null. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.

CDC. 2020. "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." Centers for Disease Control and Prevention. March 7, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinicalguidance-management-patients.html>.

Chan, Kam Wa, Vivian Taam Wong, and Sydney Chi Wai Tang. 2020. "COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease." *The American Journal of Chinese Medicine*, March, 1–26. <https://doi.org/10.1142/S0192415X20500378>.

Deng, Lisi, Chunna Li, Qi Zeng, Xi Liu, Xinghua Li, Haitang Zhang, Zhongsi Hong, and Jinyu Xia. 2020. "Arbidol Combined with LPV/r versus LPV/r Alone against Corona Virus Disease 2019:A Retrospective Cohort Study." *The Journal of Infection*, March. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>.

Han, Wenzheng, Bin Quan, Yi Guo, Jun Zhang, Yong Lu, Gang Feng, Qiwen Wu, et al. 2020. "The Course of Clinical Diagnosis and Treatment of a Case Infected with Coronavirus Disease 2019." *Journal of Medical Virology* n/a (n/a). <https://doi.org/10.1002/jmv.25711>.

Jin, Ying-Hui, Lin Cai, Zhen-Shun Cheng, Hong Cheng, Tong Deng, Yi-Pin Fan, Cheng Fang, et al. 2020. "A Rapid Advice Guideline for the Diagnosis and Treatment of 2019 Novel Coronavirus (2019-NCov) Infected Pneumonia (Standard Version)." *Military Medical Research* 7 (1): 4. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>.

Jun, Chen, Ling Yun, Xi Xiuhong, Liu Ping, Li Feng, Li Tao, Shang Zhiyin, Wang Mei, Shen Yinzong, and Lu Hongzhou. 2020. "Efficacies of lopinavir/ritonavir and abidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia." *Chinese Journal of Infectious Diseases* 38 (00): E008–E008. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311365-20200210-00050>.

## USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Lim, Jaegyun, Seunghyun Jeon, Hyun-Young Shin, Moon Jung Kim, Yu Min Seong, Wang Jun Lee, Kang-Won Choe, Yu Min Kang, Baekseung Lee, and Sang-Joon Park. 2020. "Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of Coronavirus Disease 2019 in Korea: The Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR." *Journal of Korean Medical Science* 35 (6). <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e79>.

Liu, Fang, Aifang Xu, Yan Zhang, Weiling Xuan, Tingbo Yan, Kenv Pan, Wenyan Yu, and Jun Zhang. 2020. "Patients of COVID-19 May Benefit from Sustained Lopinavir Combined Regimen and the Increase of Eosinophil May Predict the Outcome of COVID19 Progression." *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, March. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.013>.

UpToDate. 2020. "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." March 13, 2020. <https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19>.

Wang, Zhenwei, Xiaorong Chen, Yunfei Lu, Feifei Chen, and Wei Zhang. 2020. "Clinical Characteristics and Therapeutic Procedure for Four Cases with 2019 Novel Coronavirus Pneumonia Receiving Combined Chinese and Western Medicine Treatment." *Bioscience Trends*, February. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01030>.

WHO. 2020a. "Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." February 24, 2020. <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.

———. 2020b. "Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection When Novel Coronavirus (NCoV) Infection Is Suspected." March 13, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acuterespiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acuterespiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).

Young, Barnaby Edward, Sean Wei Xiang Ong, Shirin Kalimuddin, Jenny G. Low, Seow Yen Tan, Jiashen Loh, Oon-Tek Ng, et al. 2020. "Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore." *JAMA*, March. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>.