

REPORTE BREVE N° 07

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

Última actualización: 20 de marzo de 2020

USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR 800/200 MG PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

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 amplios¹.

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 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.

RESULTADOS

Guías de práctica clínica (GPC)

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

¹ Disponible en https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19?search=covid%2019&source=search_result&selectedTitle=1~22&usage_type=default&display_rank=1#H2513094760. Ingresado el 19 de marzo del 2020.

USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR 800/200 MG PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

La GPC de la CDC, actualizada al 07 de marzo del 2020², 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)³. 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 y <http://www.chictr.org.cn/abouten.aspx>.

3. *Grupo de trabajo de Bélgica⁴. INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR PATIENTS SUSPECTE OF/CONFIRMED WITH COVID-19 IN BELGIUM (Belgium Task Force 2020).*

Dicho documento, actualizado el 19 de marzo del 2020⁵, 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 de uso de hidroxiquina 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 COVID-19, y como segunda línea de tratamiento para los pacientes con enfermedad severa

² Disponible en <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. Ingresado el 19 de marzo del 2020.

³ 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.

⁴ Instituto de Medicina Tropical, Universidad de Antwerpen, Universidad SaintPierre, SCIENSANO, AFMPS-FAGG.

⁵ Disponible en [https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19 InterimGuidelines Treatment ENG.pdf](https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19%20InterimGuidelines%20Treatment%20ENG.pdf). Ingresado el 19 de marzo del 2020.

USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR 800/200 MG PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

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.

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

USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR 800/200 MG PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

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 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 categorías⁶ que indican la severidad clínica de un paciente. Los

⁶ 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

USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR 800/200 MG PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

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 adversos⁷.

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 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 ≤ 5 en la escala NEWS2⁸; (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

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.

⁷ Evaluado mediante el National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 4.0.

⁸ 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 800/200 MG PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

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_{10} 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 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)⁹, 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.

⁹ 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.

USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR 800/200 MG PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

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; $p = 0.326$)¹⁰ 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, $p = 0.3748$).

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, IC95 % -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, $p = 0.0193$)¹¹.

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 %).

¹⁰ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Dominio de STATA *csi 19 25 80 75*.

¹¹ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Dominio de STATA *csi 46 30 53 70*.

USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR 800/200 MG PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

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 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,

USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR 800/200 MG PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

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 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 SARS-CoV-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

USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR 800/200 MG PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

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 %. $p < 0.05$).

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 a2b 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

USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR 800/200 MG PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

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.

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 lopinavir-combined 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 800/200 MG 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 metilprednisona 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 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.

USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR 800/200 MG PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

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 inició 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 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- alphain patients with mild to moderate novel coronavirus pneumonia. (Chinese Clinical Trial Registry No.ChiCTR2000029387).***

USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR 800/200 MG PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

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.
3. La evidencia proveniente de casos clínicos sobre el uso de LPV/r en el SARS-CoV-2, 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.

USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR 800/200 MG PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

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-CoV-2. 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.

USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR 800/200 MG PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON 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/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.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/clinical-guidance-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>.

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>.

**USO DE LOPINAVIR/RITONAVIR 800/200 MG PARA EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON COVID-19**

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 COVID-19 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/default-source/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-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).

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>.