

REVISIÓN SISTEMÁTICA - *REPORTE PRELIMINAR*

Lopinavir/Ritonavir para el tratamiento de COVID-19

COVID-19 L.OVE WG, Marzo 2020

REVISIÓN SISTEMÁTICA - REPORTE PRELIMINAR

Lopinavir/ritonavir para el tratamiento de COVID-19

Actualizado por última vez: 20 de Marzo 2020

Este reporte no constituye una recomendación, sino un insumo para que los tomadores de decisión puedan informar su proceso con la mejor evidencia disponible.

Una revisión sistemática en formato de artículo científico será publicada a la brevedad en una revista revisada por pares.

La información sobre el grupo de trabajo realizando la síntesis de evidencia sobre esta y otras preguntas, se encuentra [en el siguiente enlace](#).

Los métodos utilizados para esta revisión sistemática se encuentran [en el siguiente enlace](#).

Lopinavir/ritonavir es una combinación fija de antivirales ampliamente utilizada para tratar la infección por VIH. En el marco de la pandemia por COVID-19 en 2019/2020, se ha sugerido que puede constituir un tratamiento para esta enfermedad.

Mensajes clave:

- Lopinavir/ritonavir **podría disminuir levemente** la mortalidad en pacientes con riesgo bajo o moderado (certeza de la evidencia baja) y en pacientes con riesgo alto **podría disminuir** la mortalidad (certeza de la evidencia baja)
- El efecto sobre algunos desenlaces es difícil de interpretar, y es factible que solo se deba a las limitaciones de la evidencia disponible. Por ejemplo, los estudios muestran que **podría aumentar levemente** el riesgo de requerir asistencia respiratoria mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea, **llevar a una leve mejoría** clínica a los 14 días, y **no hacer ninguna diferencia** en la duración de la hospitalización (certeza de la evidencia baja)
- Lopinavir/ritonavir podría no asociarse a un aumento sustancial en el riesgo de efectos adversos graves (certeza de la evidencia baja) aunque puede producir efectos adversos no graves (certeza de la evidencia moderada)
- No es posible establecer con claridad si disminuye el riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.

Tabla Summary of Findings interactiva:

<https://isof.epistemonikos.org/#/finding/5e73d25be3089d04c181f5f6>

Si desea revisar la evidencia que respalda este reporte o activar notificaciones por correo electrónico sobre nuevos artículos evaluando esta pregunta, acceda a [este link en la plataforma L-OVE \(Living Overview of Evidence\)](#)

Apéndice 1. Referencia a los estudios incluidos

1. Cao, Bin, Wang, Yeming, Wen, Danning, Liu, Wen, Wang, Jingli, Fan, Guohui, Ruan, Lianguo, Song, Bin, Cai, Yanping, Wei, Ming, Li, Xingwang, Xia, Jiaan et al.. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*; 2020-03-18.
2. Diamond Princess COVID-19 Cases. <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9417-covid-dp-fe-02.html>
3. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report – 57. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200317-sitrep-57-covid-19.pdf?sfvrsn=a26922f2_4
4. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, Kao RY, Poon LL, Wong CL, Guan Y, Peiris JS, Yuen KY, HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252-6.
5. Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MM, Tse MW, Que TL, Peiris JS, Sung J, Wong VC, Yuen KY. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine*. 2003;9(6):399-406.

Apéndice 2. Estrategia de búsqueda

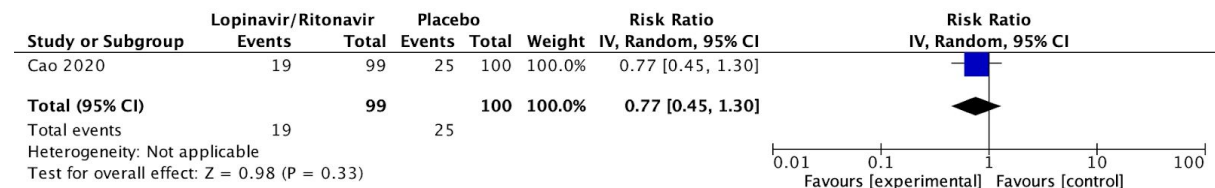
Estrategia en Epistemonikos:

((coronavir* OR coronavirus* OR "corona virus" OR "virus corona" OR "corono virus" OR "virus corono" OR hcov* OR "covid-19" OR covid19* OR "covid 19" OR "2019-nCoV" OR cv19* OR "cv-19" OR "cv 19" OR "n-cov" OR ncov* OR "sars-cov-2" OR (wuhan* AND (virus OR viruses OR viral) OR coronavir*)) OR (covid* AND (virus OR viruses OR viral)) OR "sars-cov" OR "sars cov" OR "sars-coronavirus" OR "severe acute respiratory syndrome" OR "mers-cov" OR "mers cov" OR "middle east respiratory syndrome" OR "middle-east respiratory syndrome")) AND ((lopinavir* OR "ABT-378" OR "ABT 378" OR ABT378)) AND ((ritonavir* OR Norvir)).

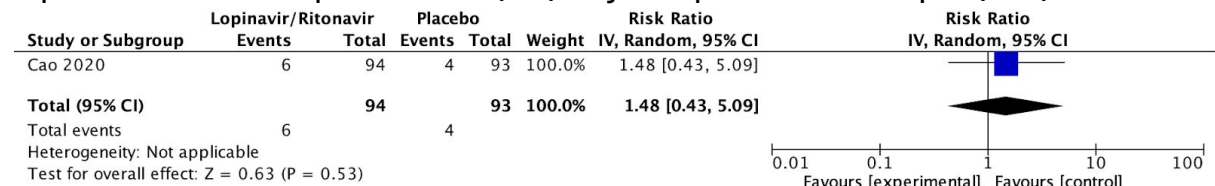
Modificaciones menores se realizaron a la estrategia de epistemonikos para adaptarla a las otras bases de datos.

Apéndice 3. Forest plots

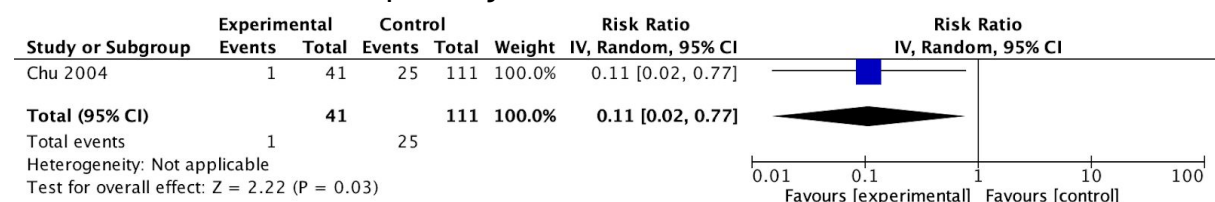
Mortalidad



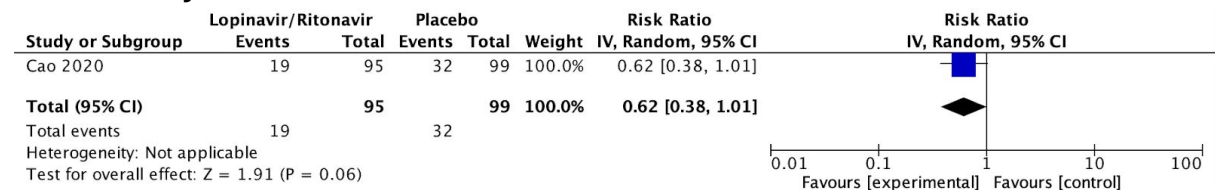
Requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM) u oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC)



Desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).



Efectos adversos graves



Apéndice 4. Archivos descargables

[Revmán](#) ↓

[GRADEpro files](#) ↓

Apéndice 5. Tabla Summary of Findings (GRADE), versión estática

LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE COVID-19						
Pacientes	Infección por COVID-19					
Intervención	Adición de lopinavir/ ritonavir al tratamiento estándar (según lo definido por los estudios)					
Comparación	Placebo o no tratamiento (adicionado al tratamiento estándar según lo definido por los estudios).					
Desenlaces	Efecto relativo (95% IC) -- Pacientes estudios /	Efecto absoluto*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave
		SIN lopinavir/ ritonavir	CON lopinavir/ ritonavir	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,77 (0,45 a 1,30) -- 199 pacientes/ 1 ensayo aleatorizado [1]	Pacientes de riesgo bajo**			⊕⊕○○ ^{1,2} BAJA	Adicionar lopinavir/ritonavir al tratamiento estándar podría disminuir levemente la mortalidad (certeza de la evidencia baja)
		20 por 1000	15 por 1000	5 menos por 1000 (11 menos a 6 más)		
		Pacientes de riesgo moderado***				
		41 por 1000	32 por 1000	9 menos por 1000 (23 menos a 12 más)		
		Pacientes de riesgo alto****				
250 por 1000	193 por 1000	57 menos por 1000 (138 menos a 75 más)				
Requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM) u oxigenación por membrana extracorpórea (OMECE)	RR 1,48 (0,43 a 5,09) -- 199 pacientes/ 1 ensayo aleatorizado [1]	43 por 1000	64 por 1000	21 más por 1000 (25 menos a 176 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} BAJA	Adicionar lopinavir/ritonavir al tratamiento estándar podría aumentar levemente el riesgo de requerir ARM o OMECE (certeza de la evidencia baja)
Mejoría clínica al día 14	HR 1,31 (0,95 a 1,85) -- 199 pacientes/ 1 ensayo aleatorizado [1]	300 por 1000	373 por 1000	73 más por 1000 (13 menos a 183 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} BAJA	Adicionar lopinavir/ritonavir al tratamiento estándar podría llevar a una leve mejoría clínica al día 14 (certeza de la evidencia baja).
Duración de la hospitalización	199 pacientes/ 1 ensayo aleatorizado [1]	16 días	15 días	DM: 1 día menos (0 a 3 menos)	⊕⊕○○ ^{1,2} BAJA	Adicionar lopinavir/ritonavir al tratamiento estándar podría resultar en poca o nula diferencia en la duración de la hospitalización (certeza de la evidencia baja).
Desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).	RR 0,11 (0,02 a 0,77) -- 152 pacientes/1 estudio observacional [4]	Pacientes de riesgo bajo**			⊕○○○ ^{3,4} MUY BAJA	No es posible establecer con claridad si adicionar lopinavir/ritonavir al tratamiento estándar disminuye el riesgo de desarrollar SDRA, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.
		20 por 1000	2 por 1000	18 menos por 1000 (20 a 5 menos)		
		Pacientes de riesgo moderado***				
		41 por 1000	5 por 1000	36 menos por 1000 (40 a 9 menos)		
		Pacientes de riesgo alto****				
250 por 1000	28 por 1000	222 menos por 1000 (245 a 57 menos)				

Efectos adversos graves	RR 0,62 (0,38 a 1,01) -- 199 pacientes/ 1 ensayo aleatorizado [1]	Pacientes de riesgo alto****			⊕⊕○○ ^{1,2} BAJA	Adicionar lopinavir/ritonavir al tratamiento estándar podría no asociarse a un aumento sustancial en el riesgo de efectos adversos graves (certeza de la evidencia baja).
		323 por 1000	200 por 1000	123 menos por 1000 (200 menos a 3 más)		
Efectos adversos totales		Pacientes de riesgo bajo** y moderado***			⊕⊕⊕○ ⁵ MODERADO	Adicionar lopinavir/ritonavir al tratamiento estándar probablemente produce efectos adversos totales (certeza de la evidencia moderada)
		Una revisión sistemática [6] reportó que los efectos adversos más comunes fueron diarrea y náuseas. Los efectos adversos posiblemente relacionados con el tratamiento con lopinavir/ritonavir fueron diarrea, náuseas, astenia, dolor abdominal, vómitos, dolor de cabeza y erupción cutánea.				

Margen de error: Intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

RR: Riesgo relativo.

HR: Hazard ratio

DM: Diferencia de media.

GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

*Los riesgos **SIN lopinavir/ ritonavir** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON lopinavir/ ritonavir** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

** La estimación de población de riesgo bajo se basa en datos de pacientes con infección sintomática por COVID-19 del crucero Diamond Princess [2].

*** La estimación de población de riesgo moderado se basa en la mortalidad informada por la Organización Mundial de la Salud de casos confirmados al 17/03/20 [3].

**** La estimación de la población de riesgo alto se basa en un ensayo aleatorizado de pacientes con infección grave por COVID-19 [1].

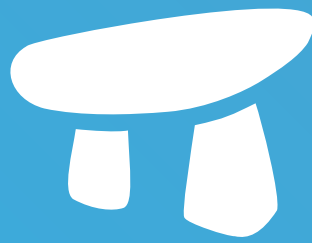
¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que el ensayo no fue ciego. Además presenta sesgo en la selección de los desenlaces reportados.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva a una decisión diferente.

³ Estudio observacional.

⁴ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que los estudios no consideraron adecuadamente los factores de confusión y tienen sesgo de selección.

⁵ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que ésta proviene de estudios del uso de lopinavir/ritonavir en adultos infectados con VIH.



COVID-19 L.OVE WG, Marzo 2020