



Ministerio de Salud
Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA

PREGUNTA CLÍNICA En personas con diagnóstico de COVID-19 ¿se debe usar lopinavir-ritonavir en comparación a usar tratamiento estándar?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: persona con diagnóstico SARS-CoV-2 hospitalizados

Intervención: usar lopinavir-ritonavir

Comparación: usar tratamiento estándar

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, mejoría clínica, efectos adversos

A. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de publicaciones en revistas científicas relacionadas con el uso de lopinavir - ritonavir en comparación a usar tratamiento estándar en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID 19, incluyendo todos los tipos de virus corona identificados a la fecha (SARS-CoV-1, MERS-CoV o SARS-CoV-2). (Ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). Las bases de datos utilizadas fueron: MEDLINE y EMBASE, a través de la biblioteca virtual OVID. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Un revisor de manera independiente realizó la selección de los títulos y los resúmenes, y la evaluación del texto completo y la extracción de datos.

Esta recomendación fue un esfuerzo conjunto del Ministerio de Salud, miembros de diferentes Sociedades Científicas, y con colaboración de la Organización Panamericana de la Salud y la Fundación Epistemonikos, la cual tiene un proceso “living”, es decir se encuentra en constante actualización ante la aparición de nueva evidencia.

En la práctica habitual, el Ministerio de Salud asegura la participación de equipos profesionales interdisciplinarios. Sin embargo, en el contexto de la Pandemia COVID-19 se ha recurrido a un proceso abreviado, para disponibilizar en el menor tiempo posible, recomendaciones clínicas que proporcionen información a los profesionales sanitarios en la toma de decisiones.

En el proceso continuo de actualización de las recomendaciones ante la aparición de nuevos estudios se procederá a la revisión y análisis de los datos para evaluar si hubo algún cambio en los estimadores del efecto y la certeza en la evidencia que sustenta la actual recomendación para

presentarla al grupo de expertos los que podrán decidir mantenerla o cambiar la dirección o la fuerza de la recomendación.

B. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

Se buscaron revisiones sistemáticas analizando estudios en personas con diagnóstico SARS-CoV-2 hospitalizados, en los cuales a un grupo se les administra lopinavir-ritonavir y al otro grupo tratamiento estándar. Sin embargo, no se identificaron revisiones sistemáticas que respondan directamente la pregunta. Se decidió informar la pregunta con evidencia de ensayos clínicos (1–3). Específicamente un ensayo clínico randomizado en pacientes con SARS-CoV-2(4)

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Estudios primarios	3
--------------------	---

Tabla 2. Características de la evidencia encontrada

¿Cuál es la evidencia seleccionada?	Se seleccionaron ensayos clínicos randomizados
¿Qué tipo de pacientes incluyó el estudio?	Tratamiento en pacientes con SARS-CoV-2
¿Qué tipo de intervenciones incluyó el estudio?	Liponavir-ritonavir; tratamiento estándar
¿Qué tipo de desenlaces se midieron?	Mortalidad, mejoría clínica, efectos adversos
Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados	Los autores de la revisión declararon no tener conflictos de interés

Metanálisis

No aplica

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

Pacientes	pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2					
Intervención	Usar lopinavir-ritonavir					
Comparación	Usar tratamiento estándar					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Pacientes/ estudios	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		Tratamiento estándar	Tratamiento lopinavir-ritonavir	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0.77 (0.45 a 1.30) 1 estudio/199 ⁽⁴⁾	250 por 1000	193 por 1000	57 menos por 1.000 (de 138 menos a 75 más)	BAJA ^{a,b} ⊕⊕○○	Usar lopinavir-ritonavir podría disminuir la mortalidad en personas con SARS-CoV-2 pero la certeza de la evidencia es baja
Mejoría clínica	RR 1.13 (0.96 a 1.33) 1 estudio/199 ⁽⁴⁾	700 por 1000	791 por 1000	91 más por 1000(28 menos a 231 más)	BAJA ^{a,b} ⊕⊕○○	Usar lopinavir-ritonavir podría aumentar la mejoría clínica en personas con SARS-CoV-2 pero la certeza de la evidencia es baja
Efectos adversos	RR. 0.98 (0.73 a 1.30) ⁽⁴⁾	495 por 1000	485 por 1000	10 menos por 1000 (de 134 menos a 148 más)	BAJA ^{a,b} ⊕⊕○○	Usar lopinavir-ritonavir podría disminuir el riesgo de efectos adversos en personas con SARS-CoV-2 pero la certeza de la evidencia es baja

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. // RR: Riesgo relativo. // DM: Diferencia de medias.

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

- a. Resultados de un estudio no ciego, realizado en un único centro de China.
- b. El intervalo de confianza alrededor del efecto absoluto es muy amplio y probablemente atraviesa los umbrales de beneficio y daño

REFERENCIAS

1. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59: 252-6.
2. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four smallmolecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 4875-84.
3. Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- β 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis* 2015; 212: 1904-13.
4. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. [Epub ahead of print]

ANEXO 1: ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

PUBMED

(((((lopinavir) OR ritonavir OR lopinavir-ritonavir drug combination OR kaletra OR kaletra/aluvia))
AND ((((((respiratory infection) OR acute respiratory infection OR H1N1 OR SARS OR MERS OR SARS-
COV OR COVID-19)

EMBASE

#1(respiratory infection or acute respiratory infection or H1N1 or SARS or MERS or SARS-COV or
COVID-19).af.

#2(lopinavir or ritonavir or lopinavir-ritonavir drug combination or Kaletra or Kaletra Aluvia).af

#1and#2