



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

Fecha de actualización 21/05/2021

Fecha de elaboración 1er informe: 22/03/2020

A. 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 de COVID-19 hospitalizados

Intervención: usar lopinavir-ritonavir

Comparación: usar tratamiento estándar

Desenlaces (outcomes): mortalidad, ventilación mecánica, efectos adversos

B. Métodos: Se llevó a cabo una búsqueda amplia en la plataforma L·OVE (Living Overview of Evidence) (Anexo 1). Los métodos detallados de la plataforma L·OVE, incluyendo las estrategias de búsqueda, se pueden acceder aquí: <https://app.iloveevidence.com/covid19/methods>.

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Estudios primarios	5 ensayos clínicos aleatorizados (1-5)
--------------------	--

Tabla 2. Características de la evidencia encontrada

¿Qué tipo de pacientes incluyó el estudio?	Personas adultas hospitalizados con Covid-19 confirmado
¿Qué tipo de intervenciones incluyó el estudio?	<p>Lopinavir oral de 200mg mas 50mg de ritonavir dos veces al día por 14 días.(1)</p> <p>Lopinavir/ritonavir (tableta o suspensión oral en tubo nasogastricos de 400mg lopinavir y 100mg ritonavir administrado cada 12 hrs por 14 días) más cuidado estándar.(2)</p> <p>Lopinavir-ritonavir (400 mg y 100 mg, respectivamente) dos veces al día durante 14 días, mas tratamiento estándar.(3)</p> <p>Los pacientes asignados a lopinavir-ritonavir debían recibir lopinavir 400 mg más ritonavir 100 mg por vía oral cada 12 h durante 10 días o hasta el alta, si es antes de los 10 días. (4)</p> <p>Lopinavir 200mg/ritonavir 50mg dos veces al día de 7-14 días. (5)</p>
Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados	Los 5 estudios declararon su fuente de financiamiento. Todos fueron financiados con fondos públicos(1,5)

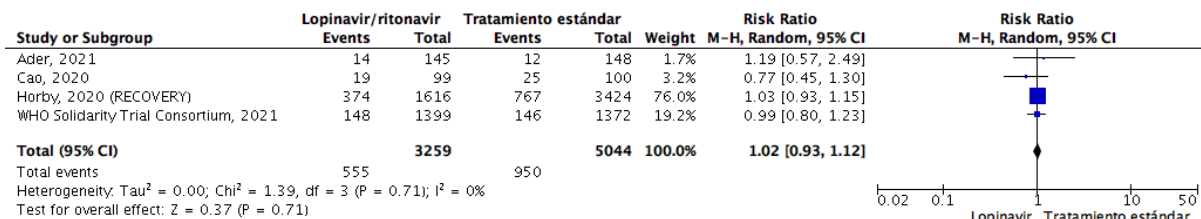
Efectividad, Seguridad del Medicamento y Certeza en la Evidencia.

El efecto relativo fue calculado mediante un meta-análisis de riesgos relativos utilizando el método de Mantel y Haenszel con un modelo de efecto aleatorio. El efecto absoluto fue estimado a partir del riesgo relativo y el riesgo observado en grupos controles de los estudios incluidos. Los cálculos fueron realizados utilizando el *Software Review Manager* de la Colaboración Cochrane (*Version 5.4. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014*)

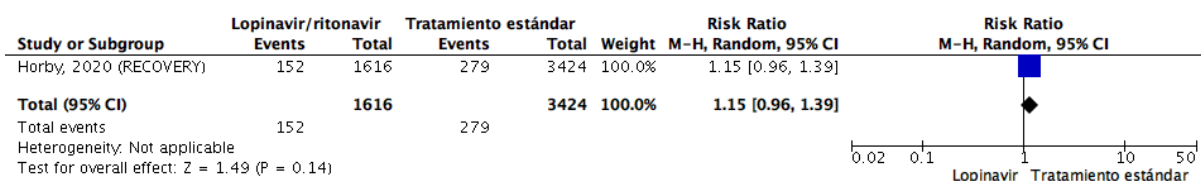
La certeza de la evidencia fue evaluada siguiendo el método GRADE(6,7) que el Ministerio de Salud de Chile ha adoptado como estándar. Finalmente, los mensajes clave en términos sencillos fueron elaborados siguiendo un método estandarizado que se basa en el tamaño del efecto y la certeza de la evidencia(8).

Metanálisis

Mortalidad



Ventilación mecánica



Eventos adversos

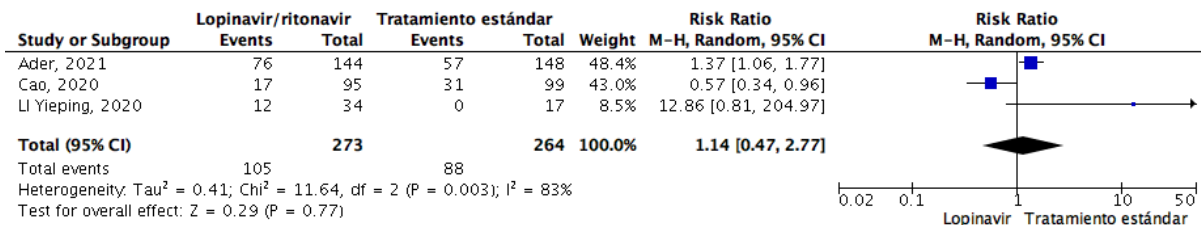


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

EN PERSONAS CON NEUMONÍA POR COVID-19 ¿SE DEBE USAR “LOPINAVIR-RITONAVIR ” EN COMPARACIÓN A “NO USAR”?	
Pacientes	Personas con neumonía por COVID-19.
Intervención	Usar Lopinavir-ritonavir
Comparación	No usar.

Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Pacientes/ estudios	Efecto absoluto estimado			Certeza de la evidencia (GRADE)
		Tratamiento estándar ^a	Tratamiento lopinavir-ritonavir	Diferencia (IC 95%)	
Mortalidad (1,2,3,4)	RR 1.02 (0.93 a 1.12) 4 estudios 8303 personas	160^a por 1000	163 por 1000	3 más por 1.000 (de 11 menos a 19 más)	Alta^b ⊕⊕⊕⊕
Ventilación mecánica (4)	RR 1.15 (0.96 a 1.39) 1 estudio 5040 personas	81 por 1000	93 por 1000	12 más por 1.000 (de 3 menos a 32 más)	Alta^b ⊕⊕⊕⊕
Efectos^e adversos (2, 3,5)	RR. 1.14 (0.47 a 2.77) 3 estudios 537 personas	310^a por 1000	353 por 1000	43 más por 1000 (de 164 menos a 549 más)	Baja^{c,d} ⊕⊕○○

RR: Riesgo relativo.

IC: Intervalo de confianza del 95%.

EXPLICACIONES

- El riesgo basal se estimó a partir de las medianas de los riesgos controles.
- Si bien el intervalo de confianza atraviesa el no efecto, el extremo inferior no incluye un beneficio relevante para los pacientes. Por lo tanto, la intervención en ningún caso ofrece un beneficio
- Se disminuyó un nivel de certeza en la evidencia por inconsistencia (I²=83%)
- Se disminuyó la certeza en la evidencia ya que el intervalo de confianza alrededor del efecto absoluto es muy amplio y probablemente atraviesa los umbrales de beneficio y daño. Además se observó un bajo número de eventos (193 eventos)
- Los eventos adversos son: Falla aguda respiratoria, síndrome de distress respiratorio agudo, daño renal agudo, arritmia, embolismo pulmonar, sepsis, aumento de las transaminasas, anemia severa, gastritis aguda, hemorragia en el tracto digestivo bajo, coagulación intravascular diseminada y colestasis

Referencias

1. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 11 de febrero de 2021;384(6):497-511.
2. Ader F, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Bouscambert-Duchamp M, Belhadi D, Diallo A, et al. Antiviral drugs in hospitalized patients with COVID-19 - the DisCoVeRy trial [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 ene [citado 16 de abril de 2021]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.01.08.20248149>
3. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 7 de mayo de 2020;382(19):1787-99.
4. Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. octubre de 2020;396(10259):1345-52.
5. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Med*. diciembre de 2020;1(1):105-113.e4.
6. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-394.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-926.
8. Santesso N, Rader T, Nilsen ES, et al. A summary to communicate evidence from systematic reviews to the public improved understanding and accessibility of information: a randomized controlled trial. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(2):182-190.

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La plataforma COVID-19-LOVE es un sistema que mapea las preguntas PICO a un repositorio desarrollado y mantenido por la fundación Epistemonikos, mediante el cribado de diferentes fuentes relevantes a COVID-19. Al momento de elaborar esta síntesis de evidencia, el repositorio incluía más de 10.000 artículos relevantes para enfermedades por Coronavirus, provenientes de las siguientes bases de datos, registros de ensayos clínicos, servidores de preprints y sitios web relevantes para COVID-19: Epistemonikos database, Pubmed, EMBASE, ICTRP Search Portal, Clinicaltrials.gov, ISRCTN registry, Chinese Clinical Trial Registry, IRCT - Iranian Registry of Clinical Trials, EU Clinical Trials Register: Clinical trials for covid-19, NIPH Clinical Trials Search (Japan) - Japan Primary Registries Network (JPRN) (JapicCTI, JMACCT CTR, jRCT, UMIN CTR), UMIN-CTR - UMIN Clinical Trials Registry, JRCT - Japan Registry of Clinical Trials, JAPIC Clinical Trials Information, Clinical Research Information Service (CRiS), Republic of Korea, ANZCTR - Australian New Zealand Clinical Trials Registry, ReBec - Brazilian Clinical Trials Registry, CTRI - Clinical Trials Registry - India, DRKS - German Clinical Trials Register, LBCTR - Lebanese Clinical Trials Registry, TCTR - Thai Clinical Trials Registry, NTR - The Netherlands National Trial Register, PACTR - Pan African Clinical Trial Registry, REPEC - Peruvian Clinical Trial Registry, SLCTR - Sri Lanka Clinical Trials Registry, medRxiv Preprints, bioRxiv Preprints, SSRN Preprints, WHO COVID-19 database.

Todas las búsquedas cubrieron el periodo hasta el 6 de mayo de 2021.
No se aplicó ninguna restricción por fecha o idioma.

La siguiente estrategia se utilizó para recuperar la evidencia pertinente a esta pregunta desde el repositorio descrito más arriba:

```
(randomi* OR RCT* OR placebo* OR trial OR "controlled-trial" OR randomly*) AND  
(coronavir* OR coronavirus* OR betacoronavir* OR "beta-coronavirus" OR "beta-  
coronaviruses" OR "corona virus" OR "virus corona" OR "corono virus" OR "virus corono"  
OR hcov* OR covid* OR "2019-ncov" OR cv19* OR "cv-19" OR "cv 19" OR "n-cov" OR ncov*  
OR (wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)) OR "2019-ncov-related" OR "cv-19-related"  
OR "n-cov-related" OR sars* OR sari OR "severe acute respiratory syndrome" OR antisars*  
OR "anti-sars-cov-2" OR "anti-sars-cov2" OR "anti-sarscov-2" OR "anti-sarscov-2" OR "post-  
COVID-19" OR "Not-of-COVID-19" OR "corona patients" OR "article-covid-19" OR "post-  
covid-19" OR "post-covid" OR "with-covid-19" OR "pre-covid" OR "pre-covid-19" OR "with-  
covid" OR "anti-covid-19" OR "n-covid" OR "no-covid") AND (lopinav* OR LPV* OR "ABT-  
378" OR "ABT 378" OR ABT378* OR kaletra*)
```