

Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS)

**Tratamiento farmacológico específico
con lopinavir/ritonavir de pacientes
con infección por COVID-19**



**Ministerio de Salud
Argentina**

El presente es un trabajo colaborativo en red, elaborado de manera consensuada a partir de relevamientos y estudios de los autores en el desempeño de actividades en sus instituciones.

Autores, por orden alfabético:

Comité Provincial de Biotecnologías. Ministerio de Salud de Neuquén.

Coordinación de Evaluación de Biotecnologías del Ministerio de Salud de Río Negro

Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria. Ministerio de Salud de la Nación

Hospital Alemán. Programa de investigación del Servicio de Clínica Médica. Socio de Mac GRADE Center.

Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedARETS)

Fecha de realización

20 de Marzo de 2020

Conflictos de interés

No se presentaron. Las declaraciones juradas están disponibles en dncssyrs@gmail.com.

RESUMEN EJECUTIVO

- LPV/r podría reducir modestamente la mortalidad en pacientes con diagnóstico reciente de infección leve por COVID-19
(Baja certeza ⊕⊕○○)
- LPV/r podría reducir moderadamente la mortalidad en pacientes con diagnóstico reciente de infección grave por COVID-19
(Baja certeza ⊕⊕○○)
- LPV/r podría no asociarse a un incremento importante en los efectos adversos severos (Baja certeza ⊕⊕○○)
- La implementación de LPV/r para el tratamiento de pacientes con infección por COVID-19 se asociaría a costos directos importantes, dado el costo de adquisición de la droga (según el precio de venta al público) y las proyecciones de personas infectadas en el futuro cercano. lo que podría impactar negativamente en la capacidad del sistema de salud para dar respuesta a otras necesidades surgidas a consecuencia del escenario de pandemia
- LPV/r podría no estar disponible para todos los pacientes que, de ser recomendado, tendrían indicación de recibirla. Esto impactaría negativamente sobre la equidad además de generar la percepción de que el sistema de salud no está actuando en forma apropiada
- Según el conocimiento de los autores de este informe, el uso del medicamento había sido discontinuado en adultos, no se encuentra actualmente en fabricación en el país, ni se han identificado proveedores que puedan garantizar su disponibilidad, por lo que el impacto organizacional para los sistemas de salud sería muy grande en caso de recomendarse su indicación.

En conclusión, el cuerpo de la evidencia se sustenta en un estudio aleatorizado que incluyó una cantidad insuficiente de pacientes, y estudios no aleatorizados con alto riesgo de sesgo. Los resultados sugieren que podría existir un efecto beneficioso, especialmente en pacientes con infección grave. Sin embargo, existe incertidumbre importante sobre dichos resultados lo que significa que los efectos observados podrían no ser reales. Adicionalmente la implementación de LPV/r podría tener consecuencias negativas para el sistema de salud principalmente relacionadas al desvío de recursos que serían utilizados en otras intervenciones o estrategias que hayan demostrado beneficios, y a la dificultad para abastecer la demanda potencial de esta combinación de fármacos.

Dado que el costo de oportunidad sería muy importante, y en el contexto de una pandemia que está desbordando los sistemas de salud de países desarrollados, la decisión sobre esta indicación deberá ser discutida en Argentina, a la luz de otras tecnologías sanitarias con evidencias de eficacia y seguridad (entre ellas respiradores, insumos para oxígeno terapia, etc.) que no estarían disponibles para el total de la población usuaria proyectada.

CONTEXTO

En los últimos años, nuevas infecciones por coronavirus han surgido periódicamente en varios países del mundo. El coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) irrumpió en 2002, infectando a 8422 personas y causando 916 muertes durante la epidemia. El síndrome de coronavirus del Medio Oriente (MERS - CoV) se identificó por primera vez en 2012: un total de 2499 casos fueron confirmados por laboratorio. A finales de 2019, un nuevo coronavirus surgió en Wuhan (China) y se extendió rápidamente. El patógeno se confirmó y fue nombrado oficialmente enfermedad por coronavirus - 19 (COVID - 19) por la Organización Mundial de la Salud (OMS). ⁽¹⁾

Actualmente, no existe un tratamiento o vacuna aprobada en Argentina ni en el resto del mundo para esta enfermedad. En ausencia de un tratamiento específico es importante conocer el impacto de diferentes drogas antivirales sobre las infecciones por coronavirus en particular y por COVID-19 en particular. Lopinavir-ritonavir es una droga disponible en nuestro país y se encuentra aprobada por la ANMAT para su uso en pacientes con infección por VIH. ⁽¹⁾⁽²⁾

PREGUNTAS CLÍNICAS

1- ¿En pacientes con infección leve por COVID-19, el tratamiento con lopinavir-ritonavir en comparación con el tratamiento habitual disminuye el riesgo de mortalidad, acceso a ventilación mecánica, tiempo de mejoría clínica y días de internación?

2- ¿En pacientes con infección grave por COVID-19, el tratamiento con lopinavir-ritonavir en comparación con el tratamiento habitual disminuye el riesgo de mortalidad, acceso a ventilación mecánica, tiempo de mejoría clínica y días de internación?

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Los tres coronavirus mencionados (SARS - CoV, MERS - CoV y COVID - 19) pertenecen a los mismos géneros de CoV y todos son beta-CoV. COVID - 19 comparte una identidad de secuencia del 79.5% con SARS - CoV.4 por lo tanto, el tratamiento existente y probado de LPV para SARS y MERS podría ser útil para desarrollar la terapéutica de COVID-19. El SARS-CoV-2 es un coronavirus β de ARN monocatenario con sentido positivo y envoltura similar al virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS). La proteinasa es una enzima clave en el procesamiento de poliproteínas de los CoV. Los objetivos antivirales potenciales codificados por el genoma viral incluyen proteínas no estructurales (ej. proteasa similar a la 3-quimotripsina, proteasa similar a la papaína, ARN polimerasa dependiente de ARN y su helicasa), proteínas estructurales (ej. la glicoproteína espiga de la cápsida) y proteínas accesorias. ⁽³⁾ El Lopinavir (LPV) es un inhibidor de la proteinasa. Tanto las concentraciones séricas máximas (9,6 $\mu\text{g} / \text{ml}$) como las mínimas

(5,5 µg / ml) de LPV inhiben SARS - CoV.5 LPV también bloquea un paso posterior a la entrada en el ciclo de replicación de CoV. El Ritonavir (r) inhibe el CYP3A que interviene como mediador del metabolismo de LPV, lo que aumenta la concentración sérica de LPV. ⁽⁴⁾

Tecnologías alternativas:

No se ha demostrado que ninguna terapia antiviral funcione para COVID-19 en humanos.

BÚSQUEDA

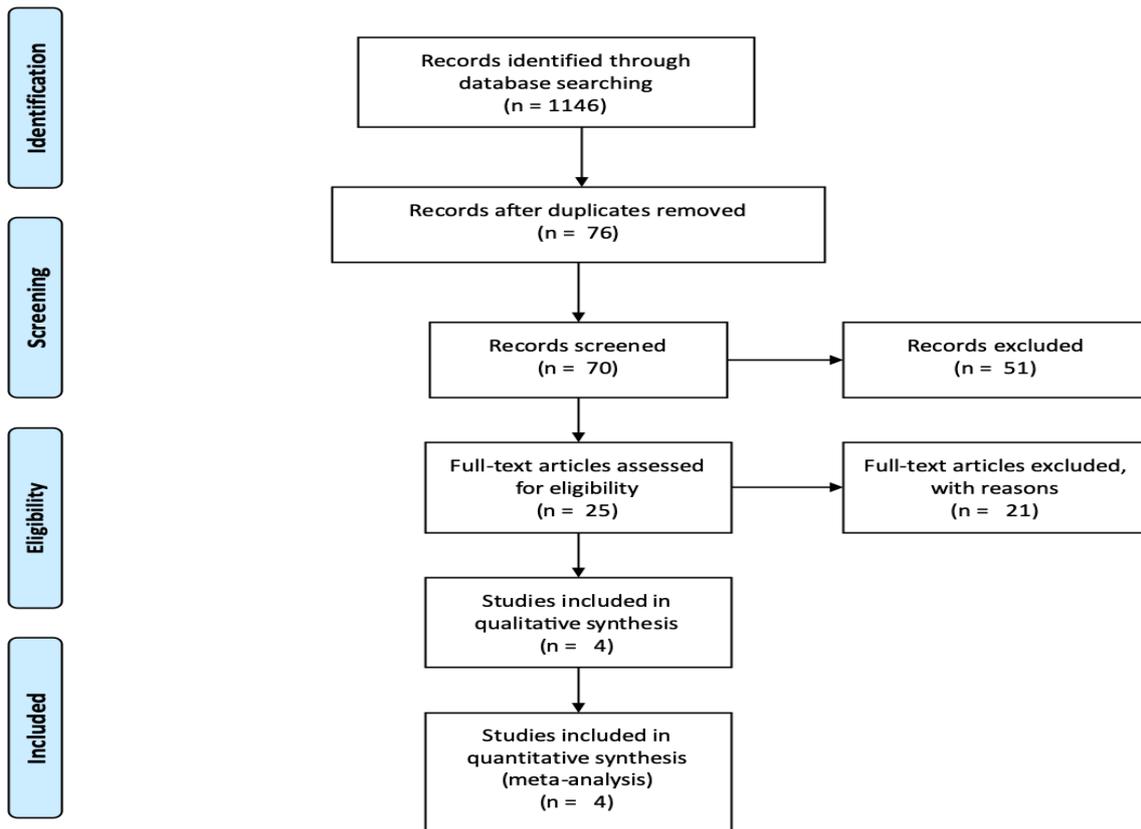
Estrategia de Búsqueda

Se realizó una búsqueda en Pubmed, Epistemonikos, Trip, CRD York, LILACS, Cochrane, Clinical Trials, WHO-COVID-19, en buscadores genéricos de Internet como Google, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Agencias nacionales e internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos.

Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés, español o portugués a los que se pueda tener acceso a texto completo, publicados hasta marzo del 2020.

Se excluyeron textos en otro idioma, los que no se pudiera acceder a texto completo.

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y meta-análisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad.



RESULTADOS

Resumen de estudios incluidos en el análisis

Autor y año	Tipo de trabajo	Población incluida	Intervención	Comparación	Desenlaces medidos	Riesgo de sesgo
CAO, 2020 ⁽⁵⁾	ERC	Pacientes con infección severa por COVID-19 de reciente diagnóstico	LPV/r 400mg/100mg c/12hs	No LPV/r	Tiempo a la mejoría, muerte, días de internación, ARM, efectos adversos	MODERADO (ver anexo 1)
Chan, 2003 ⁽³⁾	Cohorte prospectiva	Pacientes con reciente diagnóstico confirmado de SARS	LPV/r 400mg/100mg c/12hs	No LPV/r	Muerte, ARM, desaturación, requerimiento de pulsos de esteroides	ALTO (ver anexo 1)
Chu, 2004 ⁽⁴⁾	Cohorte prospectiva con control histórico (estudio antes/ después)	Pacientes con reciente diagnóstico confirmado de SARS	LPV/r + Rivavirina	Rivavirina	Muerte, ARM/Distress	CRITICO (ver anexo 1)

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Se incluyeron 3 estudios: un ECCA en pacientes infectados con COVID-19 ⁽⁵⁾ y dos estudios observacionales en pacientes infectados con SARS. ^{(3),(4)}

Mortalidad

Se ha observado con BAJA confianza que en pacientes con infección leve por COVID-19, Lopinavir/Ritonavir podría reducir modestamente la mortalidad: 0.5% muertes menos (1.1 menos a 0.6 más). Sin embargo, en pacientes con infección severa por COVID-19, el uso de Lopinavir/Ritonavir podría reducir la mortalidad en forma moderada 6.0% muertes menos (13.8 menos a 7.5 más, BAJA confianza).

En los estudios observacionales de MUY BAJA confianza se han observado resultados similares: 1.7% muertes menos (1.9 menos a 0.5 menos) para infección leve y 21.3% muertes menos (24.3 menos a 5.8 menos) para infección severa.

Ventilación Mecánica o ECMO

Se ha observado que, debido a la dispersión de los datos y el escaso tamaño muestral, existe incertidumbre sobre si el uso de Lopinavir/Ritonavir en pacientes con infección severa por COVID-19, modificaría el riesgo de ARM o ECMO: 2.9% más (3.5 menos a 24.4 más).

Tiempo a la mejoría clínica

Se ha observado con BAJA confianza que el uso de Lopinavir/Ritonavir en pacientes con infección severa podría asociarse a un aumento modesto en la mejoría clínica a 14 días, medido como una mejora de dos puntos en una escala de 7 puntos o como el alta: 7.3% más de pacientes con mejora clínica (1.3 menos a 18.3 más)

Tiempo de hospitalización

Se ha observado con BAJA confianza que el uso de Lopinavir/Ritonavir en infección severa podría no afectar el tiempo de hospitalización en forma significativa: mediana de 1 Día menos (0 a 3 menos).

Efectos adversos severos

Se ha observado con BAJA confianza que el uso de Lopinavir/Ritonavir en infección severa no produciría un aumento del riesgo de efectos adversos severos: 12.6% efectos adversos menos (20.4% menos a 0.3% más).

Resumen de los resultados :

Lopinavir/Ritonavir comparado con Placebo para el tratamiento inicial de pacientes con infección a por COVID-19

Paciente o población : de pacientes con infección a por COVID-19 de reciente diagnóstico

Intervención : Lopinavir/Ritonavir

Comparación: Placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certainty	Qué pasa
				Diferencia		
Muerte evaluado con : Estudios aleatorizados Nº de	RR 0.76 (0.45 a 1.30)	Estimada en base a lo observado en pacientes con infección leve por COVID-19 en el crucero Diamond Princess			 BAJA ^c	En pacientes con infección leve por COVID-19, Lopinavir/Ritonavir podría reducir modestamente la mortalidad En pacientes con infección severa por COVID-19, Lopinavir/Ritonavir podría reducir la mortalidad en forma moderada
		2.0% ^a	1.5% (0.9 a 2.6)	0.5% menos (1.1 menos a 0.6 más)		

participantes : 199 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ¹	Observado en estudios aleatorizado de pacientes con infección grave por COVID-19				
	25.0% ¹	19.0% (11.3 a 32.5)	6.0% menos (13.8 menos a 7.5 más)		
ARM o ECMO evaluado con : Estudios aleatorizados seguimiento: 7 días Nº de participantes : 199 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ¹	RR 1.48 (0.43 a 5.00)	Observado en una cohorte de pacientes con infección confirmada			
	6.1% ²	9.0% (2.6 a 30.5)	2.9% más (3.5 menos a 24.4 más)	 Existe incertidumbre sobre si el uso de Lopinavir/ Ritonavir tendría efecto sobre el riesgo de ARM o ECMO BAJA ^c	
Tiempo a la mejoría clínica evaluado con : Mejoría de 2 o más puntos en una escala de 7, o alta hospitalaria Nº de participantes : 199 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ¹	HR 1.31 (0.95 a 1.85)	Mejoría clínica al día 14			
	30.0%	37.3% (28.7 a 48.3)	7.3% más (1.3 menos a 18.3 más)	 Lopinavir/Ritonavir podría asociarse a un aumento modesto en la mejoría clínica BAJA ^{g,h}	

<p>Tiempo de hospitalización evaluado con : Desde la randomización</p> <p>Nº de participantes : 199 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))¹</p>	<p>The median tiempo de hospitalización era 16 Días</p>	<p>median 1 Días menos (0 a 3 menos)</p>	<p> BAJA ^{g,h}</p>	<p>Lopinavir/Ritonavir podría no afectar el tiempo de hospitalización en forma significativa</p>	
<p>Efectos adversos severos</p> <p>Nº de participantes : 194 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))¹</p>	<p>RR 0.61 (0.37 a 1.01)</p>	<p>32.3% 19.7% (12 a 32.6)</p>	<p>12.6% menos (20.4 menos a 0.3 más)</p>	<p> BAJA ^{g,h}</p>	<p>Lopinavir/ritonavir no se asociaría con un aumento del riesgo de efectos adversos severos.</p>

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; HR: Razón de riesgos instantáneos

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

a. <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9417-covid-dp-fe-02.html>

b. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200317-sitrep-57-covid-19.pdf?sfvrsn=a26922f2_4

c. IC95% que incluye beneficios y perjuicios muy significativos

d. Potenciales confundidores no completamente considerados. Asignadores de eventos no ciegos

e. Población de pacientes con SARS

f. Solo un evento en la rama intervención, lo que determina fragilidad en los resultados.

g. Ausencia de ciegos

h. IC95% que incluye beneficios y ausencia de beneficios

Referencias

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, Chen, Nanshan, Xiang, Jie, Yu, Ting, Bai, Tao, Xie, Xuelei, Zhang, Li, Li, Caihong, Yuan, Ye, Chen, Hua, Li,

- Huadong, Huang, Hanping, Tu, Shengjing, Gong, Fengyun, Liu, Ying, Wei, Yuan, Dong, Chongya, Zhou, Fei, Gu, Xiaoying, Xu, Jiuyang, Liu, Zhibo, Zhang, Yi, Li, Hui, Shang, Lianhan, Wang, Ke, Li, Kunxia, Zhou, Xia, Dong, Xuan, Qu, Zhaohui, Lu, Sixia, Hu, Xujuan, Ruan, Shunan, Luo, Shanshan, Wu, Jing, Peng, Lu, Cheng, Fang, Pan, Lihong, Zou, Jun, Jia, Chunmin, Wang, Juan, Liu, Xia, Wang, Shuzhen, Wu, Xudong, Ge, Qin, He, Jing, Zhan, Haiyan, Qiu, Fang, Guo, Li, Huang, Chaolin, Jaki, Thomas, Hayden, Frederick G., Horby, Peter W., Zhang, Dingyu, Wang, Chen. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*; 2020-03-18.
2. 4. Guan, Wei-jie, Ni, Zheng-yi, Hu, Yu, Liang, Wen-hua, Ou, Chun-quan, He, Jian-xing, Liu, Lei, Shan, Hong, Lei, Chun-liang, Hui, David SC, Du, Bin, Li, Lan-juan, Zeng, Guang, Yuen, Kowk-Yung, Chen, Ru-chong, Tang, Chun-li, Wang, Tao, Chen, Ping-yan, Xiang, Jie, Li, Shi-yue, Wang, Jin-lin, Liang, Zi-jing, Peng, Yi-xiang, Wei, Li, Liu, Yong, Hu, Ya-hua, Peng, Peng, Wang, Jian-ming, Liu, Ji-yang, Chen, Zhong, Li, Gang, Zheng, Zhi-jian, Qiu, Shao-qin, Luo, Jie, Ye, Chang-jiang, Zhu, Shao-yong, Zhong, Nan-shan. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. 2020-02-09.

DISCUSIÓN

	Criterio	Evaluación	Evidencia y comentarios
Beneficios y riesgos de las opciones	¿Cuál es la confianza global en la evidencia?	<input type="radio"/> No hay estudios <input type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta	El cuerpo de la evidencia identificado sugiere que LPV/r podría asociarse a beneficios significativos en términos de mortalidad, mejoría clínica y tiempo de hospitalización. Sin embargo, la certeza en estos efectos es baja fundamentalmente por riesgo de sesgo e imprecisión. LPV/r parece no asociarse a efectos adversos severos en forma frecuente.
	¿Existe incertidumbre importante sobre el valor que los pacientes le dan a cada uno de los desenlaces relevantes?	<input type="radio"/> Incertidumbre o variabilidad importante <input type="radio"/> Posible incertidumbre o variabilidad importante <input type="radio"/> Probable ausencia de incertidumbre o variabilidad importante <input type="radio"/> Ausencia de incertidumbre o variabilidad importante <input type="radio"/> No evaluable	Los potenciales beneficios serían modestos en pacientes con infecciones leves (Ej. compromiso de vías aéreas superiores) e importantes en pacientes con infecciones severas (Ej. Neumonía).
	¿Son los efectos deseables mayores a los efectos indeseables?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Dudoso <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable	Teniendo en cuenta los potenciales beneficios y la aparente ausencia de efectos adversos severos, consideramos que todos o casi todos los pacientes erigirían recibir la intervención.

Utilización de recursos	¿Los recursos necesarios para implementar la intervención son menores?	<input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Dudoso <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable	<p>El costo de venta al público de LPV/r es de 23358\$ x 120 comprimidos y 10322\$ x 60 comprimidos.</p> <p>Teniendo en cuenta la experiencia en otros países, la cantidad de pacientes tratados sería importante lo que determinaría un gran impacto presupuestario.</p>
	¿Es el costo incremental pequeño en relación a los beneficios observados?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Dudoso <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable	<p>De ser reales los beneficios observados, es altamente probable que los mencionados costos se encuentren justificados. Pero en ausencia de pruebas confiables esto resulta difícil de determinar.</p>
Aceptabilidad	¿Es la opción aceptable para las principales partes involucradas?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Dudoso <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable	<p>Es probable que, de ser implementada, la intervención sea aceptada por los principales actores involucrados.</p>
Factibilidad	¿Es la opción factible de implementar?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Dudoso <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable	<p>La factibilidad dependerá de la disponibilidad del fármaco. Teniendo en cuenta que se espera una cantidad importante de infectados, existe la posibilidad que la demanda supere las posibilidades del sistema.</p>

Origen de la recomendación (*)	Recomendación	Traducción a GRADE (Fuerte o débil a favor o en contra)	Confianza en la recomendación	Comentarios
CDC 2020 ⁽⁶⁾	No se dispone de tratamiento específico para COVID-19	Débil en contra	BAJA	Detalla que no hay antivirales aprobados por FDA para coronavirus. Cita series de casos de pacientes que recibieron antivirales en diferente proporción en contexto de COVID-19 sin datos para estimar el efecto de la intervención. El cuerpo de la evidencia utilizado en este informe no fue citado en la construcción de la recomendación
Jin 2020 ⁽⁷⁾	Recomienda el uso de lopinavir-ritonavir	Débil a favor	BAJA	La recomendación se basa en el cuerpo de la evidencia que sustenta este informe si bien no queda claro el traspaso de la evidencia a la recomendación. No diferencia casos tempranos de aquellos con mala evolución inicial para generar la recomendación
Ministerio de Sanidad. Gobierno de España 2020 ⁽⁸⁾	Recomienda no usar lopinavir-ritonavir en pacientes con infección leve sin comorbilidades	Débil en contra	BAJA	La recomendación se basa parcialmente en el cuerpo de la evidencia que sustenta este informe si bien no queda claro el traspaso de la evidencia a la recomendación
	Recomienda lopinavir-ritonavir en pacientes con infección leve mayores de 60 años o con comorbilidades (EPOC, diabetes, enfermedad cardiovascular, cáncer, inmunosupresión, hepatopatía crónica)	Débil a favor	BAJA	
SADI 2020 ⁽⁹⁾	Recomienda no usar lopinavir-ritonavir en pacientes con infección confirmada sin neumonía	Débil en contra	BAJA	La recomendación se basa en el cuerpo de la evidencia que sustenta este informe si bien no queda claro el traspaso de la evidencia a la recomendación

AEP España 2020 ⁽¹⁰⁾	Recomienda no usar en casos leves y no complicados	Débil en contra	BAJA	Recomendación confusa. El cuerpo de la evidencia utilizado en este informe fue citado parcialmente en la construcción de la recomendación, si bien no queda claro el traspaso de la evidencia a la recomendación
NHS Inglaterra 2020 ⁽¹¹⁾	No emite recomendación a favor o en contra de antivirales para pacientes hospitalizados	-	BAJA	No se identificó una pregunta específica respecto del uso de drogas para el tratamiento de la infección
Instituto de Salud Pública de Bélgica (Sciensano) ⁽¹²⁾	Recomienda no utilizar antivirales en pacientes con infecciones leves sin factores de riesgo	Fuerte en contra	BAJA	La recomendación se basa en el cuerpo de la evidencia que sustenta este informe si bien no queda claro el traspaso de la evidencia a la recomendación
	Recomienda utilizar hidoxicloroquina por sobre otros antivirales, en pacientes con infecciones leves con factores de riesgo (alguno de los siguientes: mayores de 65 años, disfunción orgánica crónica-cardíaca, pulmonar, hepática-, diabetes, enfermedad arterial coronaria, hipertensión arterial)	Débil en contra	BAJA	
Ministerio de salud de Colombia ⁽¹³⁾	Apunta que no hay tratamiento específico y que el mismo es sintomático	Fuerte en contra	BAJA	La recomendación no considera la evidencia que sustenta este informe
ABRAMEDE Brazil 2020 ⁽¹⁴⁾	No se dispone de tratamiento específico para COVID-19	Débil en contra	BAJA	Detalla que los tratamientos están en fase de investigación

(*) La tabla precedente muestra los resultados de opinión de otras entidades de cobertura, en relación a **“Pacientes con infección leve (sin neumonía o SDRA) con o sin factores de riesgo de mala evolución”**.

Origen de la recomendación (#)	Recomendación	Traducción a GRADE (Fuerte o débil a favor o en contra)	Confianza en la recomendación	Comentarios
OMS 2020 ⁽¹⁵⁾	No hay evidencia para recomendar ningún tratamiento antiviral anti-COVID-19.	Débil en contra	BAJA	La recomendación no considera la evidencia que sustenta este informe. Detalla que cualquier droga en fase experimental debe ser utilizada en el seno de estudios aleatorizados en marcha, mientras que, si los mismos no son factibles, debe hacerse en el contexto de MEURI (<i>Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions Framework</i>).
CDC 2020 ⁽⁶⁾	No se dispone de tratamiento específico para COVID-19	Débil en contra	BAJA	Detalla que no hay antivirales aprobados por FDA para COVID-19. Cita series de casos de pacientes que recibieron antivirales en diferente proporción en contexto de COVID-19 sin datos para estimar el efecto de la intervención. El cuerpo de la evidencia utilizado en este informe no fue citado en la construcción de la recomendación
Jin 2020 ⁽⁷⁾	Puede considerarse el uso de lopinavir-ritonavir	Débil a favor	BAJA	La recomendación se basa parcialmente en el cuerpo de la evidencia que sustenta este informe si bien no queda claro el traspaso de la evidencia a la recomendación. No diferencia casos tempranos de aquellos con mala evolución inicial para generar la recomendación
Ministerio de Sanidad. Gobierno de España 2020 ⁽⁸⁾	Recomienda lopinavir-ritonavir en pacientes con neumonía sin criterios de gravedad	Débil a favor	BAJA	La recomendación se basa parcialmente en el cuerpo de la evidencia que sustenta este informe si bien no queda claro el traspaso de la evidencia a la recomendación
	Recomienda lopinavir-ritonavir (con o sin interferón) en pacientes con neumonía con criterios de gravedad	Fuerte a favor	BAJA	

SADI 2020 ⁽⁹⁾	Recomienda lopinavir-ritonavir (con o sin hidroxycloquina) en pacientes con infección confirmada o de sospecha por Covid19 y neumonía 1. con criterios de gravedad, 2. mayores de 60, 3. con comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes, cardiopatía, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad renal crónica, huéspedes inmunocomprometidos)	Fuerte a favor	BAJA	La recomendación se basa parcialmente en el cuerpo de la evidencia que sustenta este informe y no queda claro el traspaso de la evidencia a la recomendación
	Recomienda lopinavir-ritonavir (con o sin hidroxycloquina) en pacientes con infección por Covid19 y neumonía que no cumpla los criterios citados más arriba	Débil a favor	BAJA	
NHC China 2020 ⁽¹⁶⁾	Recomienda lopinavir-ritonavir (con o sin ribavirina) para pacientes con neumonía	Débil a favor	BAJA	La recomendación no considera la evidencia que sustenta este informe. No es claro del reporte si recomienda antivirales para pacientes sin neumonía
AEP España 2020 ⁽¹⁰⁾	Recomienda lopinavir-ritonavir para pacientes graves que requieran internación	Débil a favor	BAJA	El cuerpo de la evidencia utilizado en este informe fue citado parcialmente en la construcción de la recomendación, si bien no queda claro el traspaso de la evidencia a la recomendación
NHS Inglaterra 2020 ⁽¹¹⁾	No emite recomendación a favor o en contra de antivirales para pacientes hospitalizados	-	BAJA	No se identificó una pregunta específica respecto del uso de drogas para el tratamiento de la infección
Instituto de Salud Pública de Bélgica (Sciensano) ⁽¹²⁾	Recomienda hidroxycloquina o cloroquina por sobre lopinavir-ritonavir en pacientes con neumonía grave	Fuerte en contra	BAJA	La recomendación se basa en el cuerpo de la evidencia que sustenta este informe si bien no queda claro el traspaso de la evidencia a la

	Recomienda lopinavir-ritonavir sino se dispone de hidroxiclороquina o cloroquina, en pacientes con neumonía grave	Débil a favor	BAJA	recomendación
Ministerio de salud de Colombia ⁽¹³⁾	Apunta que no hay tratamiento específico y que el mismo es sintomático	Fuerte en contra	BAJA	La recomendación no considera la evidencia que sustenta este informe
ABRAMEDE Brazil 2020 ⁽¹⁴⁾	Recomienda considerar lopinavir-ritonavir en pacientes de extrema gravedad	Débil a favor	BAJA	Detalla que los tratamientos están en fase de investigación. La recomendación se basa parcialmente en el cuerpo de la evidencia que sustenta este informe, si bien no queda claro el traspaso de la evidencia a la recomendación

(#) La tabla precedente muestra los resultados de opinión de otras entidades de cobertura, en relación a **“Pacientes con infección grave (con neumonía o SDRA)”**.

CONCLUSIÓN

Puntos a destacar:

- LPV/r podría reducir modestamente la mortalidad en pacientes con diagnóstico reciente de infección leve por COVID-19
(Baja certeza ⊕⊕○○)
- LPV/r podría reducir moderadamente la mortalidad en pacientes con diagnóstico reciente de infección grave por COVID-19
(Baja certeza ⊕⊕○○)
- LPV/r podría no asociarse a un incremento importante en los efectos adversos severos (Baja certeza ⊕⊕○○)
- La implementación de LPV/r para el tratamiento de pacientes con infección por COVID-19 se asociaría a costos directos importantes lo que podría impactar negativamente en la capacidad del sistema de salud para dar respuesta a otras necesidades surgidas a consecuencia del escenario de pandemia
- LPV/r podría no estar disponible para todos los pacientes que, de ser recomendado, tendrían indicación de recibirla. Esto impactaría negativamente sobre la equidad además de generar la percepción de que el sistema de salud no está actuando en forma apropiada
- Según el conocimiento de los autores de este informe, el uso del medicamento había sido discontinuado en adultos, no se encuentra actualmente en

fabricación en el país, ni se han identificado proveedores que puedan garantizar su disponibilidad, por lo que el impacto organizacional para los sistemas de salud sería muy grande en caso de recomendarse su indicación.

- En caso de conseguirlo el costo de oportunidad sería elevado, dado el costo de adquisición de la droga (según el precio de venta al público) y las proyecciones de personas infectadas en el futuro cercano.

En conclusión, el cuerpo de la evidencia se sustenta en un estudio aleatorizado que incluyó una cantidad insuficiente de pacientes, y estudios no aleatorizados con alto riesgo de sesgo. Los resultados sugieren que podría existir un efecto beneficioso, especialmente en pacientes con infección grave. Sin embargo, existe incertidumbre importante sobre dichos resultados lo que significa que los efectos observados podrían no ser reales. Adicionalmente la implementación de LPV/r podría tener consecuencias negativas para el sistema de salud principalmente relacionadas al desvío de recursos que serían utilizados en otras intervenciones o estrategias que hayan demostrado beneficios, y a la dificultad para abastecer la demanda potencial de esta combinación de fármacos.

Dado que el costo de oportunidad sería muy importante, y en el contexto de una pandemia que está desbordando los sistemas de salud de países desarrollados, la decisión sobre esta indicación deberá ser discutida en Argentina, a la luz de otras tecnologías sanitarias con evidencias de eficacia y seguridad (entre ellas respiradores, insumos para oxigenoterapia, etc.) que no estarían disponibles para el total de la potencial población usuaria proyectada.

Bibliografía:

1. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 58. Data as reported by national authorities by 00:00 CET 18 March 2020. Acceso en https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200318-sitrep-58-covid-19.pdf?sfvrsn=20876712_2 (19/3/2020)
2. ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2010/Dispo_7615-10.pdf ultimo acceso 20/3/2020
3. Chan KS1, 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 Med J. 2003;9(6):399-406)
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, Group HUSS. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax. 2004;59(3):252-256.
5. Cao, Bin, Wang, Yeming, Wen, Danning, Liu, Wen, Wang, Jingli, Fan, Guohui, Ruan, Lianguo, Song, Bin, Cai, Yanping, Wei, Ming, Li, Xingwang, Xia, Jiaan, Chen, Nanshan, Xiang, Jie, Yu, Ting, Bai, Tao, Xie, Xuelei, Zhang, Li, Li, Caihong, Yuan, Ye, Chen, Hua, Li, Huadong, Huang, Hanping, Tu, Shengjing, Gong, Fengyun, Liu, Ying, Wei, Yuan, Dong, Chongya, Zhou, Fei, Gu, Xiaoying, Xu,

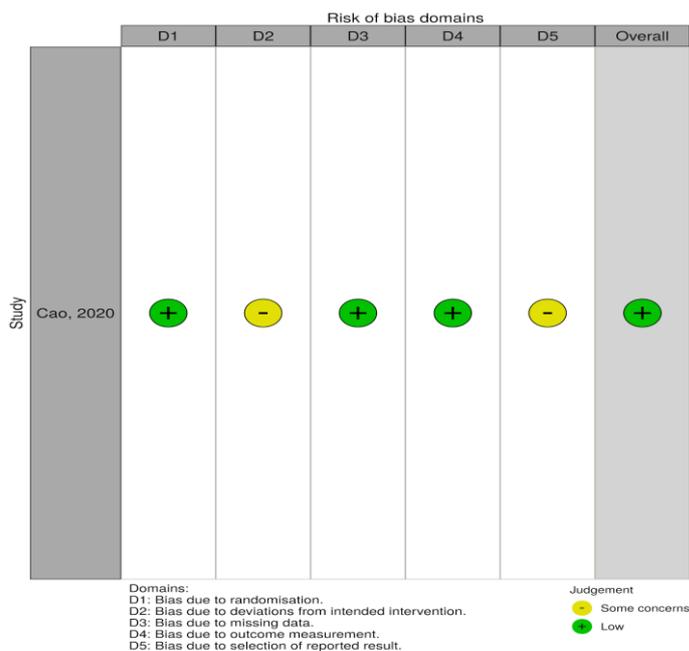
- Jiuyang, Liu, Zhibo, Zhang, Yi, Li, Hui, Shang, Lianhan, Wang, Ke, Li, Kunxia, Zhou, Xia, Dong, Xuan, Qu, Zhaohui, Lu, Sixia, Hu, Xujuan, Ruan, Shunan, Luo, Shanshan, Wu, Jing, Peng, Lu, Cheng, Fang, Pan, Lihong, Zou, Jun, Jia, Chunmin, Wang, Juan, Liu, Xia, Wang, Shuzhen, Wu, Xudong, Ge, Qin, He, Jing, Zhan, Haiyan, Qiu, Fang, Guo, Li, Huang, Chaolin, Jaki, Thomas, Hayden, Frederick G., Horby, Peter W., Zhang, Dingyu, Wang, Chen. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*; 2020-03-18.
6. CDC: Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19)online: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. Último acceso 20/3/2020
 7. Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7(1):4. doi:[10.1186/s40779-020-0233-6](https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6)
 8. Guía de actuación con los profesionales sanitarios en el caso de exposiciones de riesgo en el ámbito sanitarios . Ministerio de sanidad, Gobierno de España/ Actualización 15/3/2020. Acceso en <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos.htm>
 9. CONSENSO PROVISORIO DE TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA INFECCION POR SARS-CoV-2 SOCIEDAD ARGENTINA DE INFECTOLOGIA Acceso en <https://www.sadi.org.ar/guias-recomendaciones-y-consensos/item/930-consenso-provisorio-de-tratamiento-farmacologico-de-la-infeccion-por-sars-cov-2-sociedad-argentina-de-infectologia> (Acceso 13/3/2020)
 10. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría (AEP). *Anales de Pediatría*. Available online 12 March 2020. *In Press, Corrected Proof*. Acceso en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S169540332030076X?via%3Dihub#bib0345> (Acceso 18/3/2020)
 11. Public Health England. Guidance. COVID-19: investigation and initial clinical management of possible cases. Updated 18 March 2020. Acceso en <https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england> (Acceso 18/3/2020)
 12. INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR PATIENTS SUSPECTED OF/CONFIRMED WITH COVID-19 IN BELGIUM 16 mars 2020; Version 3. Sciensano. Acceso 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) (Acceso 18/3/2020)
 13. LINEAMIENTOS PARA LA DETECCIÓN Y MANEJO DE CASOS DE COVID-19 POR LOS PRESTADORES DE SERVICIOS DE SALUD EN COLOMBIA. Ministerio de Salud y Protección Social Bogotá, marzo 17 de 2020. Acceso en <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GIPS05.pdf> (19/3/2020)
 14. Coronavírus e Medicina de Emergência: Recomendações para o atendimento inicial do Médico Emergencista pela Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE). Acceso en <http://www.somiti.org.br/arquivos/site/comunicacao/noticias/2020/covid-19/posicionamento-abramede-coronavirus-020320.pdf> (Acceso 19/3/2020)

15. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. Actualización 13/03/2020. Acceso 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) (18 Marzo 2020)
16. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7) (Released by National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine on March 3, 2020). Acceso en http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/protocol_V7.pdf (Acceso 18/3/2020)

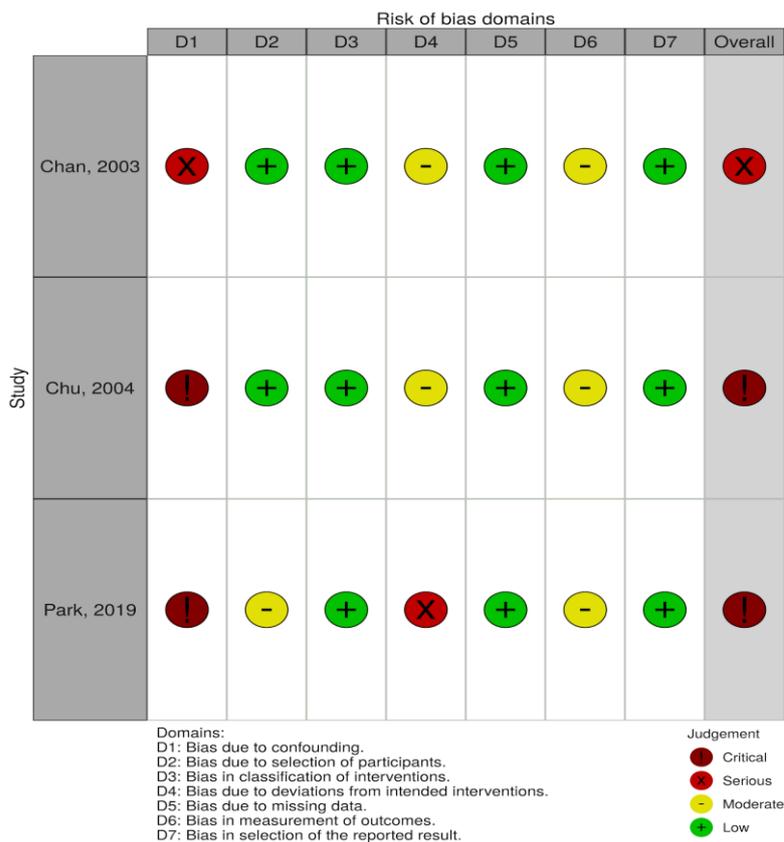
ANEXOS

ANEXO 1. EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS IDENTIFICADOS

Estudios aleatorizados

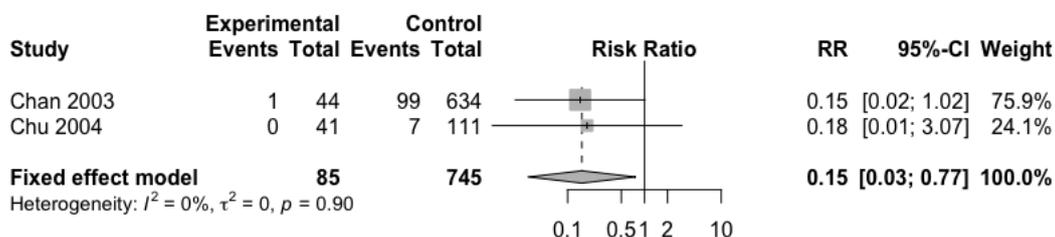


Estudios NO aleatorizados

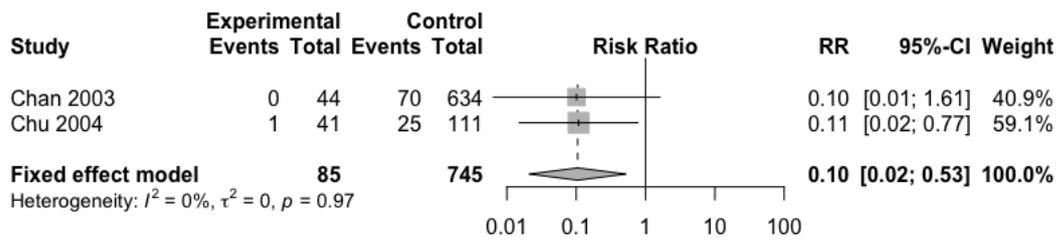


ANEXO 2. METANALISIS

Forest plot para la comparación LPV/r vs placebo en pacientes con infección por COVID-19, desenlace mortalidad, estudios no aleatorizados



Forest plot para la comparación LPV/r vs placebo en pacientes con infección por COVID-19, desenlace intubación/distress, estudios no aleatorizados



ANEXO 3: CALIDAD DE GUÍAS Y CONSENSOS

Autor y año	Tipo de reporte	AGREE II-GRS global	Comentarios
OMS 2020	GPC	3	La metodología fue revisada por el comité de revisión de guías de OMS. No hay detalles de la metodología para la elaboración del documento. El cuerpo de la evidencia utilizado en este informe no fue citado en la construcción de la recomendación
CDC 2020	GPC	2	No hay detalles de la metodología para la elaboración del documento.
Jin, 2020	GPC	3	No hay detalles en el documento revisado de las preguntas elegidas para el desarrollo de la guía. El traspaso de la evidencia a la recomendación no es claro. No queda claro el manejo de los conflictos de interés
Ministerio de Sanidad. Gobierno de España 2020	GPC	2	No hay detalles de la metodología para la elaboración del documento.
SADI 2020	GPC	3	No hay detalles de la metodología para la elaboración del documento. El traspaso de la evidencia a la recomendación no es claro. No queda claro el manejo de los conflictos de interés
AEP España 2020	GPC	1	Los autores declaran que el documento es una adaptación de OMS 2020. No hay detalles de la metodología para dicha adaptación. Los autores, representando sociedades científicas de infectología, declararon no tener conflictos de interés si bien no se dispone de los formularios correspondientes. Recomendación confusa
NHS Inglaterra 2020	GPC	2	No hay detalles de la metodología para la elaboración del documento.
Instituto de Salud Pública de Bélgica (Sciensano)	GPC	3	No hay detalles de la metodología para la elaboración del documento. El traspaso de la evidencia a la recomendación no es claro
NHC China 2020	GPC	1	No hay detalles de la metodología para la elaboración del documento. No hay citas de evidencia científica
Ministerio de salud de Colombia	GPC	1	No hay detalles de la metodología para la elaboración del documento. No hay citas de evidencia científica
ABRAMEDE Brazil 2020	GPC	3	No hay detalles de la metodología para la elaboración del documento. El traspaso de la evidencia a la recomendación no es claro

argentina.gob.ar/salud