



Lopinavir/Ritonavir (LVP/r) en el tratamiento de la enfermedad por COVID-19

PUNTOS CLAVE

- Al momento la evidencia científica sugiere que la combinación de lopinavir/ritonavir en el tratamiento de pacientes gravemente enfermos por COVID-19, no acelera la recuperación, no reduce la mortalidad y no reduce la carga viral orofaríngea.
- La seguridad de Lopinavir/ritonavir en el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 es incierta, los datos actuales sugieren mayores eventos adversos.
- No se recomienda el uso de lopinavir/ritonavir como parte de un protocolo de manejo estandarizado para pacientes con enfermedad por COVID-19.
- El uso de lopinavir/ritonavir en la enfermedad por COVID-19 debe ser considerado experimental en un contexto de investigación biomédica.

ANTECEDENTES

Lopinavir y ritonavir (LPV/r) son medicamentos antivirales llamados inhibidores de la proteasa, las proteasas son enzimas que descomponen las proteínas. Los inhibidores de las proteasas evitan que algunos virus se conviertan en virus maduros capaces de infectar a las células. La combinación de (LVP/r) se utiliza con otros medicamentos para tratar el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)¹.

Se ha propuesto al LPV/r para el tratamiento del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) del 2002-2004, y en el síndrome respiratorio de medio oriente (MERS-CoV) del 2012², que es producido por otros coronavirus diferentes al nuevo coronavirus 2019 (CoV-19).

Lopinavir/ritonavir pueden unirse a la enzima M^{pro} la cual es clave en la replicación de los coronavirus; por lo cual, podría suprimir su actividad. Algunos datos preclínicos han demostrado actividad de LVP/r para otros coronavirus^{3,4}, distintos al SARS-CoV-2. LPV/r ha demostrado una actividad *in vitro* débil frente al SARS-CoV y MERS-CoV^{5,6}. Debido a estas actividades *in vitro* se ha propuesto que pudiera tener efecto frente al SARS-CoV-2. Actualmente no existe un tratamiento específico para el nuevo coronavirus CoV-19.

EDITORIAL

La Facultad de Medicina de la PUCE a fin de mejorar la calidad de la atención y la eficiencia de los recursos sanitarios en la pandemia del Covid-19, proporcionará documentos técnicos resumidos de la evidencia, con el objetivo de que el personal sanitario se informe rápidamente y las autoridades sanitarias cuenten con recursos técnicos que faciliten la toma de decisiones en Salud Pública.

*Equipo de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias PUCE*

PREGUNTA

¿Cuál es la eficacia de Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) en el tratamiento de los pacientes con enfermedad COVID-19?

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de literatura científica en Cochrane Library, Cochrane Systematic Reviews Database, MEDLINE a través de PubMed y ClinicalTrials.gov. A través de la siguiente estrategia de búsqueda (COVID-19) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])).

RESULTADOS

Un estudio aleatorizado, controlado y abierto⁷ fue realizado en Wuhan, provincia de Hubei en China. El tiempo del ensayo clínico fue de enero 18 a febrero 3 del 2020. Se comparó LPV/r 400 mg/100mg oral dos veces al día por 14 días + cuidado estándar, versus solo cuidado estándar. Cuidado estándar correspondió a suplementación de oxígeno, ventilación invasiva o no invasiva, antibióticos, soporte hemodinámico y soporte vital extracorpóreo.

El resultado primario medido en este estudio fue la mejoría clínica, medida por una escala categórica ordinal de siete niveles, o por el alta hospitalaria; esto fue evaluado después de que todos los pacientes alcanzaran el día 28 de tratamiento, incluyendo el fallo terapéutico o muerte antes de ese día. Además, también se realizaron tomas de hisopado orofaríngeo antes del alta o muerte del paciente, en los días 5, 10, 14, 21 y 28, para realizar RT-PCR (prueba molecular).

Un total de 199 pacientes con neumonía severa por COVID-19, fueron incluidos en el estudio, pero solo 95 en el grupo de LVP/r (5 pacientes no recibieron ninguna dosis, 1 paciente recibió el tratamiento en el día 10) y 100 en el grupo de cuidado estándar. La edad promedio de los pacientes fue de 58 años

(rango IQ, 49 – 68 años). No existió diferencias significativas en variables clínicas ni de tratamiento entre los grupos.

El resultado primario del estudio (análisis de intención a tratar, AIT) no demostró que LVP/r tuviera un tiempo de mejoría clínica diferente al del cuidado estándar (media, 16 días vs. 16 días, HR 1.31; 95%IC, 0.95 a 1.85, p=0.09). En el análisis de intención a tratar modificado (AITm), tampoco se evidenció mejoría con LVP/r (media, 15 días vs. 16 días, HR 1.39; 95%IC, 1.00 a 1.91). El estudio tampoco logró demostrar una diferencia significativa en la mortalidad al día 28 entre ambos grupos (19.2% vs 25%, 95%IC, -17.3 a 5.7). Por lo que se concluyó que LVP/r no fue eficaz en el tratamiento de enfermedad severa COVID-19.

Es importante mencionar las deficiencias metodológicas del estudio analizado. La investigación tiene un riesgo de sesgo ya que no fue ciego, esto permite entonces decir que el nivel de certeza de evidencia es bajo. Otro sesgo a destacar es la selección de los desenlaces a ser reportados, y no reportar todos. Se puede señalar el desenlace relacionado con el uso de asistencia respiratoria mecánica o uso de membrana de oxigenación extracorpórea en donde existieron escasos eventos (n=10), lo que se suma a la certeza baja de evidencia. Acerca de otras limitaciones de este estudio es que no se reportan los efectos adversos de LPV/r que con estos fármacos pueden llegar a ser moderados, y tampoco se aclara sobre las interacciones farmacológicas importantes que los inhibidores de la proteasa poseen.

Otro estudio controlado, aleatorizado, cegado para los pacientes, pero abierto para los médicos y los investigadores, en estado *preprint*⁸ (previo a publicación sin revisión por pares) realizado en Guangzhou, China; evaluó el uso de LVP/r en pacientes con enfermedad COVID-19 leve a moderada comparado frente a Arbidol (ARB, un antiviral de amplio espectro, propuesto en el manejo de influenza) y al tratamiento sin ningún antiviral (grupo control). Todos los tres grupos fueron tratados con cuidado de soporte y administración de oxígeno; el seguimiento fue por 21 días. El estudio incluyó pacientes desde 18 a 80 años, diagnosticados con SARS-CoV2 por medio de RT-PCR, y con enfermedad leve a moderada según criterios de estudio. El estudio se realizó desde el 1 de febrero a 18 de febrero de 2020.

El resultado primario medido fue el tiempo de conversión de positivo a negativo de SARS-CoV-2 desde el inicio del tratamiento hasta el día 21. Resultados secundarios fueron la conversión positivo a negativo en el día 7, temperatura ≤ 37.3 C por más de 72 horas, alivio de la tos, mejoría de la tomografía de tórax en el día 7 y deterioro del estado clínico de leve/moderado a severo. Los hisopados faríngeos se tomaron cada 2 a 3 días. Además, se monitorizó los eventos adversos relacionados a la medicación.

Un total de 44 pacientes fueron incluidos en el estudio, 21 en el grupo LVP/r, 16 en el grupo ARB y 7 en el grupo control. El tiempo medio de conversión de positivo a negativo de SARS-CoV-2 en los 21 días de seguimiento, fue de 8.5 días para LVP/r, 7 días para ARB y 4 días en el grupo control; no existió diferencia estadística entre los grupos; tampoco existió diferencia en la conversión de positivo a negativo en los días 7 y 14 entre los grupos. No existió diferencia entre los grupos en la tasa de temperatura, alivio de la tos, ni mejoría de la tomografía de tórax. Respecto al cambio de estatus clínico, 11 pacientes cambiaron del estatus clínico leve/moderado al estatus severo, 8 en el grupo LVP/r, 2 en el grupo ARB y 1 en el grupo control, el análisis estadístico no demostró diferencia entre los grupos.

Respecto a los resultados de seguridad durante el seguimiento, cinco pacientes en el grupo de LVP/r experimentaron eventos adversos, 14.3% diarrea, 9.5% pérdida de apetito y 4.8% elevación de ALT 2.5 veces por encima del límite superior normal; existió un evento adverso serio (diarrea severa) en un paciente de 79 años que presentaba diabetes e hipertensión en el día 3, este paciente progresó a un estado crítico y no se recuperó hasta el tiempo de finalización del estudio. No se reportó eventos adversos en el grupo de ARB.

Los resultados de este estudio indican que el uso de LVP/r o ARB no mejora el desenlace clínico de los pacientes con enfermedad leve/moderada COVID-19 y que el uso de LVP/r predispone a mayores eventos adversos. Es importante mencionar la limitación de este estudio, el cual principalmente es tener una muestra pequeña de pacientes lo cual influye en el análisis estadístico; por otro lado, hay que considerar el tiempo de seguimiento corto del estudio, así que la evaluación a largo plazo no ha sido medida.

Existen reportes individuales de casos de pacientes que recibieron LVP/r como parte del esquema de tratamiento de neumonía COVID-19, los cuales indican que redujeron la carga viral en el individuo⁹ y sintomatología relacionada¹⁰; sin embargo, se desconoce si este resultado fue parte de la historia natural de la enfermedad o efecto de la medicación. Al momento es necesario realizar más estudios clínicos que evalúen la utilidad de LVP/r en el tratamiento de la enfermedad por COVID-19.

CONCLUSIONES

No existe hasta el momento evidencia que indique que la combinación de LVP/r en el tratamiento de pacientes con enfermedad severa por COVID-19 reduzca la mortalidad. La combinación LVP/r tampoco acelera la recuperación de los pacientes, ni ha demostrado reducir la carga viral del paciente infectado, tanto en pacientes con neumonía COVID-19 leve y grave. Aunque existen algunos protocolos en los cuales se recomienda su uso en pacientes severamente enfermos, no existe evidencia que lo respalde; la certeza del beneficio de añadir LVP/r en el manejo de enfermedad por COVID-19 es aún incierto. El uso de LVP/r en el tratamiento de enfermedad por COVID-19 debe ser considerado experimental, bajo investigación clínica cumpliendo las normas bioéticas establecidas y no como protocolo estandarizado de manejo.

REFERENCIAS

1. European Medicines Agency. *European public assessment report (EPAR) for Kaletra*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaletra>.
2. Momattin H, Mohammed K, Zumla A, Memish ZA, Al-Tawfiq JA. *Therapeutic Options for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) - possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy*. *Int J Infect Dis*. 2013;17(10):e792-e798. doi:10.1016/j.ijid.2013.07.002.
3. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, et al. *Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings*. *Thorax*. 2004;59(3):252-256. doi:10.1136/thorax.2003.012658.
4. Yao T, Qian J, Zhu W, Wang Y, Wang G. *A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option*. *J Med Virol*. 2020;(February):1-8. doi:10.1002/jmv.25729.
5. Chan KS, Lai ST, Chu CM, et al. *Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: A multicentre retrospective matched cohort study*. *Hong Kong Med J*. 2003;9(6):399-406.
6. Totura AL, Bavari S. *Broad-spectrum coronavirus antiviral drug discovery*. *Expert Opin Drug Discov*. 2019;14(4):397-412. doi:10.1080/17460441.2019.1581171.
7. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. *A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19*. *N Engl J Med*. 2020:1-13. doi:10.1056/NEJMoa2001282.
8. Li Y, Xie Z, Lin W, et al. *An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI)*. *medRxiv*. January 2020:2020.03.19.20038984. doi:10.1101/2020.03.19.20038984.
9. Lim J, Jeon S, Shin H-Y, et al. *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*. *J Korean Med Sci*. 2020;35(6):1-6. doi:10.3346/jkms.2020.35.e79.

10. Kim JY, Choe PG, Oh Y, et al. *The first case of 2019 novel coronavirus pneumonia imported into Korea from Wuhan, China: Implication for infection prevention and control measures*. *J Korean Med Sci*. 2020;35(5):1-4. doi:10.3346/jkms.2020.35.e61.

ELABORACIÓN

Dr. Xavier Sánchez, Médico Familiar, Magíster en Economía de la Salud y del Medicamento, Dra. Ruth Jimbo, Médico Familiar, Magíster en Economía de la Salud y del Medicamento.

REVISIÓN

Dr. Felipe Moreno-Piedrahita, Médico Familiar, Especialista en Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Dra. Ana María Gómez, Especialista en Medicina Interna, Máster en Enfermedades Infecciosas y Docencia Universitaria.

CONTACTO

Dr. Xavier Sánchez
xgsanchez@puce.edu.ec