

CLOROQUINA HIDROXICLOROQUINA LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIÓN POR COVID-19

Informe de Revisión Rápida (en progreso)

29 de Marzo de 2020

Está disponible una versión actualizada el 16 de abril de
2020



Centro Universitario de Farmacología. Centro Colaborador OPS/OMS.
Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata. Argentina.

Cloroquina, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, para el tratamiento de infección por COVID-19.

Informe de Revisión Rápida (en progreso)

29 de marzo de 2020. (se actualizará en base a nueva evidencia disponible)

Está disponible una versión actualizada el 16 de abril de 2020.

La búsqueda de información se centraliza principalmente en revisiones sistemáticas y metaanálisis, principales estudios originales, guías de práctica clínica, evaluación de tecnologías sanitarias. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Este trabajo es realizado en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración.

Autores

Cristian M.Dorati, Perla Mordujovich Buschiazzi, Gustavo Marin, Héctor O. Buschiazzi CUFAR. Centro Universitario de Farmacología. Centro Colaborador OPS/OMS en el uso racional de medicamentos. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata. Argentina.

Resumen

Analizando la información presentada, se puede concluir que no existe, hasta el momento, información proveniente de estudios de calidad de evidencia alta, que permitan recomendar hidroxicloroquina, cloroquina, lopinavir/ritonavir, para el tratamiento específico de pacientes con COVID-19.

Sin embargo, considerando que el mundo enfrenta ahora una emergencia de salud con el advenimiento de una enfermedad para la cual no existen vacunas ni tratamientos específicos, el uso de estos medicamentos, que han probado evidencias a nivel experimental y que se han comenzado a utilizar con eficacia por algunos países (aunque estas experiencias clínicas carezcan de evidencias de alta calidad), puede ser recomendado solamente en el marco de ensayos clínicos autorizados en cada país, que permitan generar la mejor evidencia disponible para una toma de decisiones terapéuticas adecuadas.

Introducción. Estado de situación

En diciembre de 2019 emergió en China y se propagó rápidamente a otros países una nueva enfermedad respiratoria aguda, causada por un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), la llamada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). El 30 de enero de 2020 la OMS declaró oficialmente que se estaba en presencia de una emergencia de salud de importancia internacional y el 11 de marzo de 2020 declaró la situación de pandemia¹. Esta infección representa la tercera oportunidad en la que se introduce en la población humana un coronavirus altamente patogénico y de amplia propagación (SARS-CoV en 2002 y Síndrome respiratorio de Medio Oriente - MERS-CoV- en 2012).

Desde su origen en Wuhan, China, el SARS-CoV-2 se ha propagado rápidamente, alcanzando a nivel mundial 638.146 casos² y 30.105 (4,72%) muertes al 29 de marzo del 2020.² En Argentina se registran hasta el momento 820 casos, con un 2.44 % de mortalidad (n=20).³

Alrededor del 80% de los pacientes presentan enfermedad leve/moderada, un 15% enfermedad grave y un 5% crítica. La tasa de letalidad general es de aproximadamente 2.3% pero alcanza 8.0% en pacientes de 70 a 79 años y 14.8% en los mayores de 80 años, según un estudio realizado en China.⁴ Probablemente exista un importante número de portadores asintomáticos en la población y, por lo tanto, la tasa de mortalidad podría estar sobreestimada.

Se ha identificado que el SARS-CoV-2 pertenece al grupo de los β -coronavirus, con un genoma que se parece al del murciélago, que es su huésped originario. Este virus usa el mismo receptor que el SARS-CoV, la ECA 2 (enzima convertidora de angiotensina II en angiotensina 1-7, un vasodilatador) y se propaga especialmente por vía respiratoria. Las partículas de virus invaden primero la mucosa respiratoria e infectan otras células, desencadenando una serie de respuestas inmunes y la producción de la “tormenta de citoquinas” en distintos tejidos del organismo, la que puede estar asociada con la condición crítica de los pacientes con COVID-19.⁵

Los principales síntomas clínicos de los pacientes son fiebre, tos seca, disnea, astenia y un pequeño porcentaje de pacientes presenta síntomas de infección gastrointestinal.⁶ Los adultos mayores, personas con comorbilidades e inmunodeprimidos son más proclives a desenlaces graves, que pueden estar asociados con el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Se produce en estos casos un síndrome inflamatorio caracterizado por una hipercitoquinemia fulminante y fatal, también llamado “tormenta de citoquinas”.⁵

El SDRA y la tormenta de citoquinas son la principal causa de muerte de estos pacientes.⁵

El manejo actual de los pacientes con COVID-19 es de sostén ya que, hasta este momento, no existe tratamiento específico ni vacuna disponible para esta enfermedad.

Resulta esencial conocer la información disponible sobre la efectividad y seguridad de los medicamentos que han sido puestos en prueba en distintos países del mundo.

Los medicamentos que se están evaluando a nivel internacional son: antivirales, antimaláricos, terapia de regulación inmunológica (anticuerpos monoclonales, plasma convaleciente, interferón) y medicamentos de utilización y origen chino.

En esta revisión rápida analizaremos la información disponible sobre cloroquina-hidroxicloroquina y lopinavir/ritonavir.

Objetivo

Realizar una revisión de la información científica disponible y basada en evidencia, sobre la eficacia y seguridad de cloroquina, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, para el tratamiento del COVID-19.

Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática de información en Medline (a través de Pubmed), Cochrane, Tripdatabase, Epistemonikos, en buscadores generales de internet (Google), en la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y en informes de evaluación de tecnologías sanitarias de la Red Argentina de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedARETS).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos controlados randomizados (ECCR), guías de práctica clínica basadas en evidencia,

evaluaciones de tecnologías sanitarias y estudios observacionales para los aspectos de seguridad o efectos adversos.

Debido a la reciente pandemia de COVID-19, se consideró además cualquier publicación directa o indirecta que mencionara el tema en cuestión.

Los aspectos de seguridad o efectos adversos fueron considerados en caso de disponer de datos de alta calidad sobre eficacia en variables clínicamente relevantes (cura, disminución de la mortalidad, disminución de las complicaciones, negativización de la serología viral).

Resumen de la evidencia

1. Cloroquina e hidroxiclороquina

Racionalidad de pensar en la potencialidad de cloroquina e hidroxiclороquina para el tratamiento de esta infección viral

Cloroquina y su metabolito hidroxiclороquina, son agentes antimaláricos ampliamente utilizados con efectos inmunomoduladores^{7,8,9}. Han sido utilizados también en el tratamiento de enfermedades inflamatorias como artritis reumatoidea y lupus eritematoso sistémico, sin efectos adversos significativos.

Cloroquina e hidroxiclороquina son bases débiles que cuando penetran en las células se concentran en las organelas ácidas como lisosomas, endosomas, y retículo endoplásmico alterando su pH e interfiriendo en el proceso de infección viral, dependiendo de la extensión en que el virus utiliza la vía de los endosomas para la entrada. Además, al alcalinizar las organelas ácidas de las células se conduce a la disfunción de varias actividades enzimáticas, impidiendo así el procesamiento y tráfico celular de componentes virales endocitados.¹⁰ Con respecto a las enfermedades virales, probablemente aquí también la alcalinización por la cloroquina de los fagolisosomas, sea responsable de su efectividad contra coronavirus y su relación con el cuadro de SARS que se le asocia.¹¹

Hidroxiclороquina tiene un perfil de seguridad a largo plazo mejor que cloroquina y permite usar mayores dosis diarias¹² en el tratamiento, con menor riesgo de interacciones con otros medicamentos.¹³

Cloroquina/hidroxiclороquina han demostrado también efectos antivirales sobre el SARS-CoV¹⁴ y el SARS-CoV-2¹² "in vitro", con una mayor potencia observada "in vitro" de la hidroxiclороquina.

Numerosos estudios han encontrado efectos inhibitorios de la cloroquina para múltiples virus de ARN "in vitro", pero los ECCR en el tratamiento de dengue, infecciones por el virus chikungunya y profilaxis de influenza no lograron demostrar beneficios antivirales o clínicos.^{15,16}

Hasta la fecha, no existe evidencia de alta calidad que demuestre que alguna infección viral aguda haya sido tratada con éxito con cloroquina¹⁶ o con hidroxiclороquina en humanos.¹⁶

Estudios de investigación

- Se describió inicialmente una acción efectiva "in vitro" de cloroquina contra SARS-CoV-2, utilizando células en cultivo (Vero E6 cells) y agregando el medicamento antes de la infección viral de las células. La inhibición de cloroquina se obtuvo con concentraciones micromolares del medicamento que serían análogas a la concentración pico en sangre en pacientes tratados con cloroquina¹⁷, los autores

recomendaron evaluarlo en pacientes humanos con COVID-19. Posteriormente se registraron 15 diferentes ensayos clínicos en el Registro de ensayos clínicos de China.¹⁸

- Se realizó en China un ensayo clínico multicéntrico de tratamiento de la neumonía asociada a COVID-19, con diferentes grados de gravedad de la enfermedad, con fosfato de cloroquina. Se refiere haber realizado el ensayo en más de 100 pacientes. Se menciona en la publicación preliminar del trabajo la obtención de eficacia de la cloroquina con una seguridad aceptable. Los desenlaces evaluados fueron: reducción de la exacerbación de la neumonía, duración de los síntomas y del tiempo de “clearance” del virus. No se publicaron aún los resultados.¹⁸

- Una revisión sistemática reciente¹⁹ no encontró estudios publicados en pacientes con COVID-19, hallando 23 trabajos registrados en proceso. Los autores concluyen que existe evidencia preclínica de efectividad y evidencia de seguridad del uso clínico a largo plazo para otras indicaciones que justifican la investigación clínica con cloroquina en pacientes con COVID-19.

- En un estudio observacional de casos y controles²⁰ se analizó hidroxiclороquina con o sin azitromicina en pacientes hospitalizados con infección confirmada por COVID-19 comparándose con pacientes no tratados en otros centros o pacientes que se negaron a ser incluidos en el protocolo. Se evaluó como variable primaria la serología viral negativa a los 6 días. Los pacientes tratados con hidroxiclороquina negativizaron su serología en un 70% (14/20) frente al grupo control 12,5% (2/16), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En el grupo tratado con hidroxiclороquina más azitromicina hubo una negativización de la serología en 100% de los pacientes (6/6) frente al 57% (8/14) de los tratados con hidroxiclороquina sola. Consideramos que el estudio presenta limitaciones importantes. Es un estudio abierto y observacional (no permite sacar conclusiones sobre eficacia de una intervención), incluye un bajo número de pacientes (36) con un corto seguimiento (6 días), aunque esto estaría justificado ya que se quiere evaluar a los 6 días si se negativiza la detección del virus en fosas nasales y fauces. La muestra se calculó en un total de 48 pacientes con COVID-19 (es decir, 24 casos en el grupo de hidroxiclороquina y 24 en el grupo de control), suponiendo una eficacia del 50% de la hidroxiclороquina para reducir la carga viral en el día 7, una potencia estadística del estudio del 85%, con una tasa de error tipo I del 5% y una pérdida del 10% de los pacientes durante el seguimiento. Sin embargo, se incluyen 42 pacientes (en vez de 48), se pierde el seguimiento del 14,3% (n=6) de los pacientes incluidos, por lo que se enrolan 36, un 25% menos del número necesario calculado por los propios autores. Estas fallas metodológicas debilitan la calidad del estudio.

Documentos publicados en relación con este tratamiento

- En China recomiendan el uso de cloroquina basados en un consenso de expertos.²¹

- En España publicaron un documento técnico para el “Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19)”, sin recomendar el uso de cloroquina o hidroxiclороquina para este tratamiento.²²

- La guía Surviving Sepsis Campaign (SSC)¹⁶ considera que no hay pruebas suficientes para emitir una recomendación sobre el uso de cloroquina o hidroxiclороquina en adultos críticos con COVID-19.

- La OMS considera que no existe evidencia actual para recomendar un tratamiento anti COVID-19 específico para pacientes con COVID-19 confirmado.²³ Sin embargo, aclara también que el uso de terapias anti-COVID-19 en investigación, debe hacerse bajo ensayos controlados, aleatorizados y aprobados éticamente.²³

- La OMS ha desarrollado el protocolo de un ensayo clínico a nivel internacional, llamado “Solidarity” en el que incluyen 4 ramas de tratamiento: remdesivir; cloroquina/hidroxiclороquina; lopinavir/ritonavir; y lopinavir/ritonavir /interferón beta. El diseño de este ensayo clínico no es doble ciego (el estándar de oro en la investigación médica), se ha reportado la necesidad de balancear el rigor científico con la necesidad apremiante de datos certeros.^{24,25} Está abierto a la incorporación de pacientes de todos los países. Por los medios periodísticos se tuvo conocimiento que España y Noruega fueron los dos países que ya incorporaron pacientes en este protocolo. No está disponible información detallada de este estudio en el sitio web de OMS y estamos en conocimiento de la participación de Argentina en dicho ensayo.
- La guía del Instituto de Salud Pública de Bélgica²⁶ recomienda hidroxiclороquina o cloroquina como primera opción en casos graves de pacientes con COVID-19 (saturación de oxígeno $\leq 93\%$; frecuencia respiratoria ≥ 30 /minuto (adultos) ≥ 40 /minuto (niños), relación PaO₂ /FiO₂ <300, infiltrados pulmonares > 50% del campo pulmonar en 24-48 horas). Recomienda también considerar su utilización en pacientes con casos de enfermedad moderada (sin requerimientos de oxígeno ni neumonía) con factores de riesgos asociados: mayores de 65 años y/o disfunción orgánica crónica (cardíaca, pulmonar, hepática), diabetes, enfermedad arterial coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial.
- El Ministerio de Salud de Argentina enmarca las recomendaciones de su uso en la definición de cobertura condicionada a la generación de evidencias, dentro de un estudio clínico controlado. En este sentido incluye este medicamento en las recomendaciones para el abordaje terapéutico de COVID-19 (en pacientes con neumonía grave o en aquellos que sin tener criterios de gravedad poseen factores de riesgo- ≥ 60 años, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, enfermedades estructurales del pulmón, inmunocompromiso). Se aclara que “las posibles estrategias farmacológicas propuestas a la fecha y, de acuerdo con la clasificación GRADE, están basadas en estudios con nivel de calidad de evidencia baja o muy baja, donde la confianza en el efecto esperado es limitada o muy limitada, por lo que el efecto verdadero puede estar lejos del esperado, lo cual genera un grado de recomendación débil (recomendaciones de expertos).”²⁷
- Un informe rápido de evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS)²⁸ sobre el Tratamiento farmacológico específico con cloroquina en caso de infección por COVID-19 del Ministerio de Salud de Argentina concluyó que la evidencia disponible para uso de cloroquina en cuadros clínicos causados por infección por COVID-19 se limita a resultados de estudios in vitro, un estudio de muy baja confianza para pacientes con infección severa con COVID-19 y recomendaciones de aplicación en humanos a partir de opiniones de expertos con muy bajo nivel de evidencia.

En espera de los resultados de los ensayos en curso y con las evidencias actuales presentadas, se recomienda el uso de cloroquina o hidroxiclороquina en pacientes con factores de riesgo o con cuadros clínicos graves en el marco de protocolos de investigación adecuadamente aprobados. (por ejemplo, el estudio “Solidarity” anunciado por OMS, mencionado anteriormente). Se recomienda el monitoreo del ritmo cardíaco durante la administración por la posibilidad de prolongación del QT asociado a este tratamiento.

Calidad de la evidencia baja o muy baja. Recomendación débil.

2. Lopinavir/ ritonavir

Racionalidad de pensar en la potencialidad de lopinavir/ritonavir para el tratamiento de esta infección viral

Lopinavir es un inhibidor de la proteasa antirretroviral utilizado en combinación con ritonavir, y otros antirretrovirales, en el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).²⁹ En modelos in vitro y en animales ha mostrado actividad potencial para otros coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV).³¹⁻³³ Lopinavir y ritonavir podrían inhibir una proteasa clave para la replicación del virus en el huésped.³⁰

Estudios de investigación

- Habiéndose observado que lopinavir/ritonavir demostró actividad in vitro contra el SARS-CoV,³¹ se realizó un estudio observacional en una cohorte de 41 pacientes con síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), administrando esta combinación junto con ribavirina oral en dosis altas y corticosteroides sistémicos. El estudio mostró resultados clínicos significativamente mejores (síndrome de distrés respiratorio agudo - SDRA- o muerte) en comparación con 111 controles históricos que recibieron solo ribavirina y corticosteroides (2.4% v 28.8%, $p < 0.001$, en el día 21 después del inicio de los síntomas).³¹ *Este tipo de estudio, con su diseño observacional y escaso número de pacientes, sirve de base para la realización de ECCR pero no para sacar conclusiones definitivas.*
- Estudios in vitro, muestran que lopinavir inhibe la replicación del MERS-CoV³². En un modelo animal de infección, el tratamiento con lopinavir/ritonavir o IFN-1b se asoció con una mejoría virológica, histológica y clínica frente a placebo³³.
- Un ECCR se encuentra en marcha para analizar la eficacia de lopinavir/ritonavir en combinación con interferón beta 1-b en pacientes con MERS-CoV³⁴. El medicamento tiene un perfil de seguridad generalmente bueno, pero puede tener interacciones con muchos medicamentos comúnmente utilizados en pacientes en estado crítico.¹⁶
- Un ECCR reciente, de 14 días de duración, comparó el uso de lopinavir / ritonavir (400mg/100mg) con tratamiento habitual en 199 pacientes hospitalizados con COVID-19 en China³⁵. La variable primaria fue el tiempo de mejora clínica, definido como el tiempo desde la aleatorización hasta una mejoría de dos puntos en una escala ordinal de siete categorías o el alta del hospital, lo que ocurriera primero. La escala ordinal de siete categorías consistió en: 1, no hospitalización con la reanudación de las actividades normales; 2, no hospitalización, pero incapaz de reanudar las actividades normales; 3, hospitalización, que no requiere oxígeno suplementario; 4, hospitalización, que requiere oxígeno suplementario; 5, hospitalización, que requiere oxigenoterapia nasal de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva, o ambas; 6, hospitalización, que requiere oxigenación por membrana extracorpórea, ventilación mecánica invasiva, o ambos; y 7, muerte.
En este ensayo, lopinavir / ritonavir no redujo significativamente el tiempo hasta la mejoría clínica (HR 1.24, IC del 95% 0.90 a 1.72), variable primaria del estudio, o la mortalidad a los 28 días (19,2% frente a 25,0%; diferencia, -5.8 puntos porcentuales;

IC 95%, -17.3 a 5.7). El grupo tratado con lopinavir/ ritonavir presentó mayores eventos adversos de grado 3-4 (21.1% vs 11.1%), sin embargo, el cuidado habitual se asoció a mayores efectos adversos serios grado 3-4 (31.3% vs 17.9%).³⁵ Desde el punto de vista virológico no se observó ningún efecto del tratamiento³⁵.

Este ECCR es la única evidencia directa disponible sobre el uso de lopinavir / ritonavir en pacientes con COVID-19. El mismo tiene varias limitaciones: es un ensayo abierto, con un pequeño número de pacientes (n = 199), y una selección heterogénea de los mismos con respecto a la duración y la gravedad de la enfermedad en el momento del enrolamiento (el 69.8% de los pacientes se encontraba en el valor 4 de la escala ordinal, aproximadamente la mitad de los pacientes tenía una duración de los síntomas mayor o igual a 12 días y la otra mitad menor o igual a 12 días).

▪ Un estudio observacional retrospectivo (publicado en idioma chino y traducido con el software de Google)³⁶ realizado en un hospital público de Shanghai, tuvo como objetivo evaluar la eficacia de lopinavir/ritonavir y umifenovir (antiviral utilizado en Rusia y China) en el tratamiento de la neumonía por COVID-19. Todos los pacientes recibieron interferón- α 2b (aerosol) y tratamiento de soporte sintomático, 52 casos recibieron tratamiento con lopinavir / ritonavir, 34 casos recibieron tratamiento con umifenovir oral, y los 48 casos restantes no tomaron ningún medicamento antiviral (grupo control). La mediana del tiempo hasta la PCR negativa en las muestras respiratorias en los tres grupos fue de 7 días después de la admisión. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de negativización de la PCR en el día 7 después de la admisión en lopinavir / ritonavir, umifenovir y grupos de control 71.8% (28/39), 82.6% (19/23) y 77.1% (27/35), respectivamente. El empeoramiento radiológico al séptimo día, se observó en proporciones comparables de pacientes en los tres grupos, sin diferencias significativas entre ellos 42.3% (n = 22), 35.3% (n = 12) y 52.1% (n = 25), respectivamente. Las reacciones adversas ocurrieron en mayor porcentaje en el grupo con lopinavir/ritonavir 17.3% (n = 9) comparado con 8.8% (n = 3) en el grupo umifenovir y 8.3% (n = 4) pacientes en el grupo control. Estas diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas. Los autores concluyen que este estudio no encontró ningún efecto de lopinavir / ritonavir y umifenovir para aliviar los síntomas o acelerar la eliminación de virus en pacientes con neumonía por COVID-19.

Se debe considerar, que al ser un estudio observacional y con bajo número de pacientes, no brinda la mejor calidad de evidencia para el análisis de la eficacia de la intervención, posee sesgos entre los que se puede mencionar que el grupo control tuvo una mayor proporción de pacientes con enfermedad severa y crítica (8,33 %; n=4).

▪ ECCR que están en desarrollo * y próximos en pacientes con enfermedad grave, pueden ayudar a confirmar o no la posibilidad de un beneficio del tratamiento.

En base a la evidencia presentada el uso de lopinavir/ritonavir en pacientes críticos con COVID-19 no se encontraría recomendado fuera de protocolos de investigación.

Documentos publicados en relación con este tratamiento

* Algunos de los estudios en desarrollo son: Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon- alpha in patients with mild to moderate novel coronavirus pneumonia. (Chinese Clinical Trial Registry No.ChiCTR2000029387); The Efficacy of Lopinavir Plus Ritonavir and Arbidol Against Novel Coronavirus Infection (ELACOI). NCT04252885; Comparison of Lopinavir/Ritonavir or Hydroxychloroquine in Patients With Mild Coronavirus Disease (COVID-19). NCT04307693.

- El documento técnico “Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19)” de España, recomienda lopinavir/ritonavir en caso de neumonía grave en pacientes con infección por COVID-19. Propone valorar su uso de manera individualizada en las neumonías no graves.²²
- La guía Surviving Sepsis Campaign (SSC)¹⁶ considera que el uso rutinario de lopinavir/ritonavir en pacientes críticos probablemente no esté justificado, generando una recomendación débil contra su uso.
- La OMS considera que no existe evidencia actual para recomendar un tratamiento antiviral específico para pacientes con COVID-19 confirmado²³ y solo se puede utilizar en el marco de un ensayo clínico controlado.
- La guía del Instituto de Salud Pública de Bélgica²⁶ recomienda lopinavir/ritonavir como una segunda opción, cuando la hidroxiclороquina está contraindicada, pero solo si se administra dentro de los 10 días posteriores al inicio de los síntomas. Consideran que el tratamiento con lopinavir/ritonavir no es efectivo administrado fuera de este tiempo.
- Un IRETS³⁷ sobre tratamiento farmacológico específico con lopinavir/ritonavir de pacientes con infección por COVID-19 del Ministerio de Salud de Argentina, concluye 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 aplicación de este medicamento 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 población usuaria proyectada.³⁷
- El Ministerio de Salud de Argentina²⁷ enmarca las recomendaciones de su uso en la definición de cobertura condicionada a la generación de evidencias, dentro de un estudio clínico controlado. En ese sentido incluye este medicamento, dentro de las recomendaciones para el abordaje terapéutico de COVID-19 en pacientes con neumonía grave (en combinación con hidroxiclороquina o como tratamiento único si existe contraindicación para el uso de hidroxiclороquina) o en aquellos que sin tener criterios de gravedad poseen factores de riesgo (en este caso la elección del uso de hidroxiclороquina o lopinavir/ritonavir debe basarse en la disponibilidad y en análisis particular de cada caso). Como se mencionó anteriormente es una recomendación débil basada en consenso de expertos.²⁷

Al igual que en el caso de hidroxiclороquina o cloroquina, basados en el análisis del escaso cuerpo de evidencias actuales presentadas, no se recomienda el uso de lopinavir/ritonavir por fuera de protocolos de investigación adecuadamente aprobados. (por ejemplo, el estudio “Solidarity” anunciado por OMS)

Calidad de la evidencia baja. Recomendación débil en contra de su uso

Conclusiones

1. Existe plausibilidad biológica para el uso de hidroxiclороquina, cloroquina, lopinavir/ritonavir en pacientes con COVID-19. Estos medicamentos han demostrado efectos antivirales “in vitro” sobre el SARS-CoV (hidroxiclороquina, cloroquina y lopinavir/ritonavir)^{14,31}, el SARS-CoV-2 (hidroxiclороquina y cloroquina)^{13,17} y el MERS-CoV (lopinavir/ritonavir)³². En un estudio observacional, en pacientes con SARS-CoV, se encontró que el tratamiento con lopinavir/ritonavir se asociaba con resultados clínicos significativamente menores (síndrome de distrés respiratorio agudo - SDRA- o muerte).³¹ Este tipo de estudios, sirven de base para la realización de ECCR, pero no para sacar conclusiones definitivas.
2. El estudio observacional de casos y controles que analizó hidroxiclороquina con o sin azitromicina en pacientes hospitalizados con infección confirmada por COVID-19 comparándose con pacientes no tratados, encontró al medicamento eficaz para las variables estudiadas, aunque el estudio presenta limitaciones importantes.²⁰ En una comunicación preliminar (sin publicación de resultados a la fecha) del ensayo clínico multicéntrico de tratamiento de la neumonía asociada a COVID-19, realizado en China en más de 100 pacientes, se menciona la eficacia de la cloroquina con una seguridad aceptable.¹⁸
3. Un estudio observacional, en 134 pacientes no encontró ningún efecto de lopinavir / ritonavir y umifenovir para aliviar los síntomas o aumentar la depuración del virus en pacientes con neumonía por COVID-19.³⁶ El ECCR que compara lopinavir/ritonavir con tratamiento habitual en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19, no encontró ningún beneficio con el tratamiento.³⁵
4. No se han encontrado otros estudios clínicos con el uso de lopinavir/ritonavir en pacientes con COVID-19.
5. La OMS²³ y la Guía de SSC¹⁶ consideran que no existe evidencia actual para recomendar un tratamiento antiviral específico para pacientes con COVID-19 confirmado, y solo se puede utilizar en el marco de un ensayo clínico controlado. Por su parte, un documento técnico de España²² no incluye el uso de hidroxiclороquina o cloroquina, en pacientes con COVID 19, pero sí recomienda el tratamiento con lopinavir/ritonavir. La guía del Instituto de Salud Pública de Bélgica²⁶ recomienda el uso de los medicamentos evaluados en esta revisión. El Ministerio de Salud de Argentina²⁷ enmarca las recomendaciones del uso de estos medicamentos, en la definición de cobertura condicionada a la generación de evidencias, dentro de un estudio clínico controlado.
6. Analizando la información presentada, se puede concluir que no existe hasta el momento, información proveniente de estudios de calidad de evidencia alta, que permitan recomendar hidroxiclороquina, cloroquina, lopinavir/ritonavir para el tratamiento específico de pacientes con COVID-19.
7. Si bien se debe considerar la plausibilidad biológica observada a partir de estudios experimentales “in vitro” con estos medicamentos, acordamos con las expresiones del Director General de la Organización Mundial de la Salud al referir: la historia de la medicina está llena de ejemplos de medicamentos que funcionaron en trabajos o en un tubo de ensayo, pero no en humanos o que en realidad eran dañinos. Debemos seguir la evidencia. No hay atajos.³⁸ En este informe se ha considerado la plausibilidad biológica como un elemento más que se suma a los estudios clínicos

preliminares hasta ahora publicados, todos los cuales refuerzan la necesidad de desarrollar nuevos estudios clínicos de mejor calidad para validar o descartar los resultados preliminares.

8. La OMS ha desarrollado el protocolo de un ensayo clínico a nivel internacional, llamado "Solidarity" en el que incluyen 4 ramas de tratamiento: remdesivir; cloroquina/ hidroxicloroquina; lopinavir/ritonavir; y lopinavir/ritonavir /interferón beta. Hasta el momento el ensayo incluirá la participación de Argentina, Bahrein, Canadá, España, Francia, Irán, Noruega, Sudáfrica, Suiza y Tailandia. El estudio comparará la seguridad y la eficacia de estos medicamentos contra COVID-19.^{24,25} Según OMS este estudio, enmarcado en una acción solidaria cooperativa entre los sistemas de salud de todos los países, podrá reducir drásticamente el tiempo necesario para generar evidencia sólida sobre cuáles son los medicamentos que demuestran beneficios (efectividad/seguridad) para el tratamiento de pacientes con COVID-19.³⁸
9. Considerando que el mundo enfrenta ahora una emergencia de salud con el advenimiento de una enfermedad para la cual no existen vacunas ni tratamientos, el uso de estos medicamentos, que han probado evidencias a nivel experimental y que se han comenzado a utilizar con eficacia por algunos países (aunque estas experiencias clínicas carezcan de evidencias de alta calidad), puede ser recomendado solamente en el marco de ensayos clínicos autorizados en cada país, que permitan generar la mejor evidencia disponible para una toma de decisiones terapéuticas informada.

Referencias

- ¹ WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
- ² WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak situation.
- ³ Ministerio de Salud de Argentina. Informe diario. <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informediario>
- ⁴ Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648. [Epub ahead of print].
- ⁵ Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; published online March 3. DOI:10.1007/s00134-020-05991-x.
- ⁶ Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., et al A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med* 2020.. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
- ⁷ Romanelli F, Smith KM, Hoven AD. Chloroquine and hydroxychloroquine as inhibitors of human immunodeficiency virus (HIV-1) activity. *Curr Pharm Des*. 2004. 10(21): 2643-8.
- ⁸ Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004. 323(1): 264-8
- ⁹ Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J*. 2005. 2: 69
- ¹⁰ Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R: Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis* 2003, 3:722-727.
- ¹¹ Rolain JM, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:297-308. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.05.015

- ¹² Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* 2016 ; 123(6):1386-94. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058.
- ¹³ Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
- ¹⁴ Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and Spread *Virology Journal* 2005, 2:69 doi:10.1186/1743-422X-2-69 9
- ¹⁵ Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res* 2020; 177: 104762
- ¹⁶ Walhazzani W, Møller M, Arabi Y, Loeb M, Gong M, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine 2020.
- ¹⁷ Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019- nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020 Feb 4 [Epub ahead of print]. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
- ¹⁸ Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020 Feb 19 [Epub ahead of print]. doi: 10.5582/bst.2020.01047.
- ¹⁹ Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020 Mar 10. pii: S0883-9441(20)30390-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005. [Epub ahead of print]
- ²⁰ Gautret P, Lagier J, Parola P , Hoang V , Meddeb L , Mailhe M , et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020; doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
- ²¹ Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia [in Chinese]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Mar 12;43(3):185-8.
- ²² Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Documento técnico Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) 3 de marzo de 2020
- ²³ WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance V 1.2. 13 March 2020.
- ²⁴ WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 18 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---18-march-2020>
- ²⁵ Kupferschmidt K, Cohen. WHO launches global megatrial of the four most promising coronavirus treatments *Science* 2020; doi:10.1126/science.abb8497
- ²⁶ Interim Clinical Guidance for patients suspected of/confirmed with COVID-19 in Belgium 19 March 2020; Version 4.
- ²⁷ Ministerio de Salud de Argentina. Recomendaciones para el abordaje terapéutico de COVID19. Actualización 27/03/2020. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>
- ²⁸ Ministerio de Salud de Argentina. Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS). Tratamiento farmacológico específico con cloroquina en caso de infección por COVID-19. 20 de marzo del 2020.
- ²⁹ Huang X, Xu Y, Yang Q, Chen J, Zhang T, Li Z, et al. Efficacy and biological safety of lopinavir/ritonavir based anti-retroviral therapy in HIV-1-infected patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific reports* 2015; 5: 8528
- ³⁰ Liu X, Wang XJ. Potential inhibitors for 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically proven medicines. *J Genet Genomics* 2020 Feb 13. [Epub ahead of print] PMID: 32173287
- ³¹ Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59: 252-256.
- ³² de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 4875-4884

-
- ³³ Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferonbeta1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *The Journal of infectious diseases* 2015; 212: 1904-1913 192.
- ³⁴ Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, Aziz Jokhdar HA, Alothman A, Balkhy HH, et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-beta1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. *Trials* 2020; 21: 8.
- ³⁵ 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.* 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print]
- ³⁶ Jun Chen, Ling Yun, Xi Xiuhong, Liu Ping, Li Feng, Li Tao, et al. Efficacies of lopinavir/ritonavir and abidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Chinese Journal of Infectious Diseases* 2020; 38 (00): E008–E008. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311365-20200210-00050>.
- ³⁷ Ministerio de Salud de Argentina. Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS) Tratamiento farmacológico específico con lopinavir/ritonavir de pacientes con infección por COVID-19. 20 de Marzo de 2020.
- ³⁸ WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 27 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---27-march-2020>