

REVISIÓN SISTEMÁTICA

**Seguridad y efectividad del uso de lopinavir/ritonavir,
para el tratamiento de COVID-19.**

ENERO DE 2021

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social – MinSalud, el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación – Minciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, el Instituto Nacional de Salud – INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina – ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas – ACSC.

Autores

Calderón Carlos Hernán. Médico. Msc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Ospina-Lizarazo Nathalie. Nutricionista Dietista. Msc Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Gutiérrez-Rabá, Aura Victoria. MD, Especialista en Epidemiología Clínica, Maestría en Epidemiología Clínica (actual), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

Agradecimientos

Bermúdez Acosta Irma Susana, Bacterióloga especialista en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Entidad que solicita la evaluación

Este estudio se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social y el Fondo de gestión del riesgo de desastres. Contrato No. 9677-MECOV19-1009-2020.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este informe.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del estudio, así como sus conclusiones, se realizan de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas. En

consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

Citación

Calderón Carlos Hernán, Ospina-Lizarazo Nathalie; Gutiérrez-Rabá, Aura Victoria
Revisión Sistemática. Seguridad y efectividad del uso de lopinavir/ritonavir, para el tratamiento de COVID-19. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Carrera 49 A # 91-91

Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

contacto@iets.org.co

2020.

Tabla de contenido

1. Introducción.....	5
3. Alcance y objetivos.....	6
3.1. Objetivo General.....	6
4. Pregunta de la revisión	6
5. Metodología.....	7
5.1. Criterios de elegibilidad y fuentes de evidencia de la literatura	7
5.1.1. Criterios de elegibilidad	7
Búsqueda de la información	8
5.2. Tamización, selección y extracción.....	9
5.2.1. Tamización de estudios.....	9
5.2.2. Selección de estudios	9
5.2.3. Evaluación de riesgo de sesgos.....	9
5.2.4. Extracción de la información	9
5.3. Extracción de datos	10
5.4. Análisis de información	10
5.5. Evaluación de calidad.....	10
5.6. Síntesis de la evidencia	¡Error! Marcador no definido.
LPV/r solo.....	20
LPV/r en combinación	22
6. Discusión.....	27
7. Conclusiones.....	28
8. Bibliografía	28
9. Anexos	32
1. Anexo 1. Bitácoras de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas... 32	
Anexo 2. Diagrama PRISMA	45
Anexo 3. Lista de artículos incluidos	46
Anexo 4. Lista de artículos excluidos y las causas de exclusión	47
Anexo 5. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos.....	48
Anexo 6. Perfiles de evidencia GRADE.....	90

1. Introducción

COVID-19

El síndrome clínico causado por el nuevo coronavirus 2019 (COVID-2019) es una nueva zoonosis, denominado coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2, que se ha expandido a nivel mundial, siendo un nuevo reto en la salud pública en nuestros tiempos, la cual se originó en la ciudad de Wuhan, a comienzos de noviembre 2020 (1).

Los coronavirus son virus de ARN, de la familia *Coronavirinae*, a la que también pertenecen el SARS-CoV y el MERS-CoV, poseen proyecciones en su superficie que bajo el microscopio electrónico le dan una apariencia de corona, de ahí el nombre coronavirus (2). Para marzo del 2020, se declaró por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que la enfermedad por COVID-19, se había convertido en una pandemia, infectando a la fecha 24 de enero del 2021, cerca de 191 países en el mundo, se cuentan con más de 96.886.793 millones casos confirmados de COVID-19 a nivel mundial y cerca de 2.099.001 millones de muertes a causa de este virus(3).

La región de las Américas, continúa siendo una de las regiones que presenta el mayor número de casos confirmados, 33.216.866, seguida por Europa con 23.024.293 casos, Sur Este Asiático con 17.238.546 casos y África con 2.511.635 (3). Con la misma fecha de corte, Colombia reporta 2.015.485 casos confirmados, un total de 51.374 muertes y reporto el segundo día con mayor número de casos por día desde que inició la pandemia fue de 399 reportados el día 19 de enero de 2021 (4).

En consulta realizada a través de la página del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (MSPS), se evidencia que del total de casos confirmados, el 91,1% (n=1.832.168) se encuentran recuperados, el 6.1% (n=123.817) son casos activos y el 2,5% (n=51.374) fallecieron (5). Al 24 de enero de 2021, de los 1.122 municipios de Colombia, 18 municipios (1,6%) no presentan afectación por COVID-19; de los 1.104 municipios restantes, el 34.31% presentan baja afectación, el 39.75% una afectación moderada y el 24.33% presentan alta afectación (6).

Terapia con lopinavir/ritonavir (LPV/r)

Lopinavir/ritonavir son dos agentes antirretrovirales inhibidores de la proteasa (IP), siendo el lopinavir el que ha sido usado como antirretroviral para tratamiento de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aprobado en 1996, en los Estados Unidos (7). El lopinavir es un inhibidor potente y selectivo de la proteasa del VIH tipo 1 (VIH-1), una enzima esencial para la producción de virus, por lo anterior, actúa deteniendo la replicación del VIH-1; su principal función es prevenir la infección a células susceptibles de infección, es decir no tiene efecto sobre las células con infección producida por VIH-1(8).

El ritonavir, en dosis bajas coadministrador con lopinavir, inhibe la inactivación metabólica de lopinavir y actúa solo como su sinergismo farmacocinético, por lo tanto, la actividad antirretroviral de lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día coformulados, siendo la terapia estándar utilizada por mucho tiempo, se deriva únicamente de las concentraciones plasmáticas de lopinavir (9).

Previamente a la infección por COVID-19, los coronavirus se convirtieron en un problema de salud pública, dado que actualmente no existen medicamentos antivirales con un efecto clínico claramente probado en el tratamiento para esta familia de *Coronaviridae*(10); a finales del 2002 y 2003 se presentó un brote de SARS-CoV y MERS-CoV en el 2012, y se decidió iniciar unas serias intervenciones con el fin de establecer un manejo adecuado de estos pacientes. Se plantearon recomendaciones basada en expertos y algunos ensayos experimentales, entre ellas el uso de lopinavir/ritonavir para el manejo de esta enfermedad, los cuales no eran claros en sus beneficios (11). La mayoría de estudios *in vitro*, no eran extrapolables a situaciones clínicas, ya que los beneficios clínicos no eran relevantes a lo planteado previamente, pero dados los resultados obtenidos en las infecciones por SARS CoV sus estudios de cohortes habrían tenido un manejo con lopinavir/ritonavir, se decidió el inició la terapia antiviral para las infecciones por SARS CoV y MERS-CoV (12,13).

2. Justificación de esta revisión sistemática de la literatura

La infección por SARS-CoV-2 la cual inició en Wuhan (China) a finales del año 2019, ha generado una serie de actividades de intervención a nivel mundial, para lograr de alguna forma la mitigación y control del número de casos y evitar un mayor número de muertes, buscando garantizar la mejor estrategia efectiva y segura de tipo farmacológico, para que sea aplicable en los diferentes sistema de salud, por ello, en conjunto con los departamentos de salud pública locales, regionales e internacionales, se evalúa constantemente la mejor estrategia farmacológica que, de acuerdo a las características propias de cada región, permita reducir el impacto generado por el COVID-19, mientras la disponibilidad de nuevos medicamentos efectivos aparezcan y se logre la cobertura ideal con las vacunas efectivas, las cuales ya iniciaron en algunos países.

Conocer la seguridad y efectividad del lopinavir/ritonavir para el manejo de pacientes con COVID-19, le permitirá al país elaborar mejores planes basados en la evidencia, lograr una reducción más efectiva de la propagación del virus y disminuir el impacto negativo en diferentes escenarios.

3. Alcance y objetivos

3.1. Objetivo General

Evaluar cuál es la efectividad y seguridad del uso de lopinavir/ritonavir para el tratamiento de COVID-19.

4. Pregunta de la revisión

¿Cuál es la seguridad y efectividad del uso de lopinavir/ritonavir, para el tratamiento de COVID-19?

Tabla 1. Pregunta de evaluación en estructura PICO

P	Hombres y mujeres de cualquier edad, ocupación y ubicación geográfica con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 o COVID-19
I	Lopinavir/ritonavir (solo en combinación con otros fármacos)
C	Placebo Otros tratamientos farmacológicos. Tratamiento estándar o estándar de cuidado (definidos en los estudios) Sin intervención
O	Morbilidad (ej., mejoría clínica, reducción de síntomas) Mortalidad Estancia hospitalaria Progresión de la enfermedad Aclaramiento viral Estancia en cuidados intensivos, Uso de ventilador. Eventos adversos

P: Población I: Intervención C: Comparador O: Desenlaces (del inglés "outcome")

5. Metodología

5.1. Criterios de elegibilidad y fuentes de evidencia de la literatura

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Tipo de participantes

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de COVID-19, de cualquier edad, sexo y etnia.

Tipo de intervención

Se incluyeron pacientes con manejo lopinavir/ritonavir (solo o en combinación), independiente de la dosis, presentación y tiempo de tratamiento.

Tipos de resultados

Resultados primarios

1. Mortalidad.
2. Estancia hospitalaria.
3. Progresión de la enfermedad (ej., morbilidad mejoría clínica, reducción de síntomas).
4. Estancia en la unidad de cuidados intensivos

Resultados secundarios

1. Eventos adversos.
2. Aclaramiento viral.
3. Uso de ventilador.

Comparador

- Placebo
- Otros tratamientos farmacológicos.
- Tratamiento estándar o estándar de cuidado (definidos en los estudios)
- Sin intervención

Se tuvieron en cuenta publicaciones en cualquier idioma, entre 2019 y 2020, que estuvieran disponibles en texto completo. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados, porque la información reportada sería incompleta para evaluar su calidad metodológica.

Se priorizaron las revisiones sistemáticas de literatura y se contemplaron, consecuentemente en ausencia de revisiones sistemáticas que respondieran la pregunta de investigación, la inclusión de ensayos clínicos.

Criterios de exclusión

- Documentos que no fuera de índole científico, editoriales, boletines epidemiológicos y noticias.

Búsqueda de la información

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura de acuerdo con lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS (12). Se consultaron las bases de datos electrónicas MEDLINE, Embase, Cochrane, Epistemonikos y LILACS.

- Se accedió a MEDLINE a través de PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).
- Se accedió a Embase a través de (www.embase.com)
- Se accedió a la biblioteca de Cochrane a través de (www.cochranelibrary.com).
- Se accedió a LILACS a través de (<https://lilacs.bvsalud.org/en/>)
- Se accedió a Google Académico a través de (<https://scholar.google.es>)
- Se accedió a Epistemonikos a través de (<https://www.epistemonikos.org/es>)

Adicionalmente se realizó búsqueda de literatura gris a través de Google Académico y se complementaron con la revisión de las referencias de los estudios encontrados. Adicionalmente, se realizaron búsqueda en agencias sanitarias, y finalmente se realizaron búsqueda de protocolos para dar cuenta de los estudios en curso.

Para la realización de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave, a partir de la pregunta de investigación en formato PICO. Posteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado como términos (MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Descriptores en Ciencias de

la Salud) y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas y variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos. Las bitácoras de búsqueda pueden ser consultadas en el Anexo 1.

5.2. Tamización, selección y extracción

5.2.1. Tamización de estudios

La tamización de estudios se realizará empleando el software Rayyan, donde inicialmente se cargaron todos los documentos identificados como resultado de las búsquedas en las diferentes bases de datos consultadas; posteriormente, se realizó un proceso de eliminación de duplicados y se procedió a la tamización.

La tamización se realizó por duplicado mediante la lectura de título y resumen, y estuvo a cargo de 3 revisores independientes (NOL, ISB y CHCF); los desacuerdos fueron resueltos por consenso.

5.2.2. Selección de estudios

Se incluyeron aquellos estudios que cumplieran con los criterios de elegibilidad descritos previamente. Para la selección de estudios, se llevaron a cabo la recuperación de texto completo de las referencias preseleccionadas en la tamización y se procedió a lectura del texto completo, la cual se realizó de manera independiente por tres revisores (NOL, ISB y CHCF). Los desacuerdos fueron resueltos por consenso. Los estudios incluidos en la fase de revisión en texto completo fueron presentados mediante una lista; de igual manera, los estudios excluidos se presentaron junto con la respectiva justificación de su exclusión. El proceso completo de tamización y selección utilizado, se presentó empleando el diagrama de flujo propuesto en la declaración *PRISMA* (14); ver Anexo 2. Diagrama PRISMA.

5.2.3. Evaluación de riesgo de sesgos

La evaluación de riesgo de sesgos se realizó mediante la herramienta ROBIS para las revisiones sistemáticas (15) y el uso de la herramienta de evaluación de riesgo de sesgos de Cochrane Rob2, para los ensayos clínicos, para los ensayos clínicos no aleatorizados la herramienta de ROBINS-I (16). Estas evaluaciones de riesgo de sesgos fueron realizadas por dos revisores de forma independiente (AG, ISB o CHCF), y en casos de discrepancias se resolvieron por consenso o por un tercer revisor.

5.2.4. Extracción de la información

Se diseñó un formulario de recopilación de datos en Excel, para obtener información relevante, de los estudios incluidos. Los datos fueron extraídos de forma independiente por dos revisores.

Los datos extraídos de cada estudio incluido fueron:

- Autor principal
- Año de publicación
- Lugar de estudio (país, ámbito).
- Diseño del estudio
- Población
- Tamaño de la población
- Intervención
- Comparador
- Desenlaces críticos
- Resultados estadísticos
- Tiempo de seguimiento
- Conclusiones
- Limitaciones
- Fuente de financiación

5.3. Extracción de datos

Los datos relevantes para esta revisión sistemática fueron extraídos por duplicado y de manera independiente (ISB y CHCF). Se extrajo la información priorizando revisiones sistemáticas y ensayos clínicos, también se identificaron protocolos de ensayos clínicos, debatiendo y llegando a un consenso en caso de diferencias en la información extraída. En caso de contar con medidas de resumen del efecto o con estudios primarios que no son combinables, se presentaron los rangos de los efectos reportados en los estudios seleccionados. En el caso de identificar múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tuvieron en cuenta el estudio con fecha de publicación más reciente.

5.4. Análisis de información

Se presentaron la síntesis narrativa de la información como fue analizada y reportada en los estudios secundarios incluidos (reporte de medidas del efecto combinadas o no, según estén disponibles con su intervalo de confianza y medidas de heterogeneidad, si aplica), según las características de las poblaciones, intervenciones, comparadores y desenlaces descritas en las revisiones sistemáticas.

Se consideraron diferentes formas de presentación de información: texto, tablas o figuras, según la información identificada. Se consideró un nuevo análisis de la información proporcionada por las revisiones, en el caso en los que solo sea posible responder la pregunta de investigación al analizar la información de un subgrupo de la población incluida en la RSL. Se consideró la realización de metaanálisis de efectos fijos o aleatorios, según la heterogeneidad esperada, se decidirá por un modelo de efectos aleatorios cuando haya una heterogeneidad $I^2 > 50\%$.

5.5. Evaluación de calidad

La certeza de la evidencia se evaluó utilizando el enfoque desarrollado por el GRADE

Working Group, que considera cinco criterios (riesgo de sesgo, evidencia indirecta, inconsistencia, imprecisión y sesgo de publicación) para gradar la calidad de la evidencia de los estudios incluidos (17).

5.6. Resultados

Se recuperaron un total de 880 referencias y se tamizaron por título y resumen 729 después de eliminar las referencias duplicadas. De estos, se eliminaron 548 por diseño de estudio, tipo de intervención, tipo de comparación, tipo de publicación, finalmente se incluyeron 5 revisiones sistemáticas(18–22), a partir de las cuales se identificaron cinco ensayos clínicos aleatorizados y un ensayo clínico controlado sin asignación aleatoria (23–29) (Ver el Anexo 2. Diagrama PRISMA; Anexo 3. Lista de artículos incluidos y Anexo 4. Lista de artículos excluidos y las causas de exclusión).

Las RSL identificadas en la búsqueda se describen brevemente a continuación, se identificaron los estudios incluidos en cada una de ellas con el fin de identificar la revisión más completa (ver Anexo 7 Solapamiento estudios primarios en RSL) y de mejor calidad, según la valoración de ROBIS. Se encontró que la revisión llevada a cabo por Saad Alhumaid et al (19) incluyó la mayoría de ensayos clínicos a excepción del ensayo de Huang et al (29) y tuvo el menor riesgo de sesgos. En el



Anexo 6. Extracción de información se encuentran descritas las características de las revisiones sistemáticas identificadas junto con valoración global de calidad y de los estudios primarios. Los juicios de valoración de sesgos se describen en el



Referencia	Razones de exclusión
Wang, Dongyuan and Li, Zigang and Liu, Yihui. An overview of the safety, clinical application and antiviral research of the COVID-19 therapeutics..2020.10 Journal of infection and public health 13;10;1405-1414	Tipo de publicación
Mohamed, Kawthar and Yazdanpanah, Niloufar and Saghazadeh, Amene and Rezaei, Nima. Computational drug discovery and repurposing for the treatment of COVID-19: A systematic review..2021.1 Bioorganic chemistry 106;;104490-104490	Diseño de estudio
Chakraborty, Debjit and Debnath, Falguni and Biswas, Subrata and Bhatta, Mihir and Ganguly, Suman and Deb, Alok Kumar and Saha, Malay Kumar and Dutta, Shanta. Exploring Repurposing Potential of Existing Drugs in the Management of COVID-19 Epidemic: A Critical Review..2020.8 Journal of clinical medicine research 12;8;463-471	Tipo de publicación
Venkatasubbaiah, Meda and Dwarakanadha Reddy, P and Satyanarayana, Suggala V. Literature-based review of the drugs used for the treatment of COVID-19..2020. Current medicine research and practice 10;3;100-109	Diseño de estudio
Sachdeva, K and Daga, M K and Mawari, G and Karra, V K and Kumar, N and Garg, S. Management and Therapeutic Options for COVID-19: A Review.2020. Journal of Clinical and Diagnostic Research 14;11;OE01-OE08	Diseño de estudio
Wu, Ting and Zuo, Zhihong and Kang, Shuntong and Jiang, Liping and Luo, Xuan and Xia, Zanzhan and Liu, Jing and Xiao, Xiaojuan and Ye, Mao and Deng, Meichun. Multi-organ Dysfunction in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis..2020.7 Aging and disease 11;4;874-894	Tipo de desenlace
Lythgoe, M P and Middleton, P. Ongoing Clinical Trials for the Management of the COVID-19 Pandemic.2020. Trends in Pharmacological Sciences 41;6;363-382	Diseño de estudio
Lu, Chih-Chia and Chen, Mei-Yu and Lee, Wan-Shin and Chang, Yuh-Lih. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far..2020.6 Journal of the Chinese Medical Association : JCMA 83;6;534-536	Diseño de estudio
Zhao, M and Zhang, J and Li, H and Luo, Z and Ye, J and Xu, Y and Wang, Z and Ye, D and Liu, J and Li, D and Wang, M and Wan, J. Recent progress of antiviral therapy for coronavirus disease 2019.2020. European Journal of Pharmacology;;	Diseño de estudio
Konstantinidou, S K and Papanastasiou, I P. Repurposing current therapeutic regimens against SARS-CoV-2 (Review).2020. Experimental and Therapeutic Medicine 20;3;1845-1855	Diseño de estudio



Referencia	Razones de exclusión
Marouf, B H and Dizaye, K.Re-tasking the use of pre-existing medications and potential therapeutic options for coronavirus disease (COVID-19): Systematic review of clinical studies.2020.Drug Discoveries and Therapeutics14;3;109-116	Diseño de estudio
PK, Panda and Bandyopadhyay, A and BC, Singh and Moirangthem, B and Chikara, G and Saha, S and YA, Bahurupi.Safety and efficacy of antiviral combination therapy in symptomatic patients of Covid-19 infection - a randomised controlled trial (SEV-COVID Trial): A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial..2020.Trials21;1;866-866	Diseño de estudio
Liu, Panpan and Huang, Zhijun and Yin, Mingzhu and Liu, Chun and Chen, Xiang and Pan, Pinhua and Kuang, Yehong.Safety and Efficacy of Ixekizumab and Antiviral Treatment for Patients with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a Pilot Randomized Controlled Trial..2020.12Trials21;1;999-999	Diseño de estudio
Ciotti, M and Ciccozzi, M and Terrinoni, A and Jiang, W.-C. and Wang, C.-B. and Bernardini, S.The COVID-19 pandemic.2020.Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences;;45292	Diseño de estudio
Jiang, Hua and Deng, Hongfei and Wang, Y U and Liu, Zhan and Sun, Mingwei and Zhou, Ping and Xia, Qi and Lu, Charles Damien and Zeng, Jun.The possibility of using Lopinave/Litonawe (LPV/r) as treatment for novel coronavirus 2019-nCov pneumonia: a quick systematic review based on earlier coronavirus clinical studies.2020.Chinese Journal of Emergency Medicine29;2;182-186	Tipo de población
Jeong, G U and Song, H and Yoon, G Y and Kim, D and Kwon, Y.- C..Therapeutic Strategies Against COVID-19 and Structural Characterization of SARS-CoV-2: A Review.2020.Frontiers in Microbiology11;;	Diseño de estudio
Stasi, C and Fallani, S and Voller, F and Silvestri, C.Treatment for COVID-19: An overview.2020.European Journal of Pharmacology889;;	Diseño de estudio
Kupferschmidt, K.U.K. megatrial outshines other drug studies.2020.Science369;6500;124-125	Tipo de publicación
Agarwal, Shubham and Agarwal, Sanjeev Kumar.Lopinavir-Ritonavir in SARS-CoV-2 Infection and Drug-Drug Interactions with Cardioactive Medications.2020.Cardiovascular Drugs and Therapy1573-7241;;41640	Tipo de desenlace



Referencia	Razones de exclusión
Alavi Darazam, Ilad and Hatami, Firouze and Rabiei, Mohammad Mahdi and Pourhoseingholi, Mohamad Amin and Moradi, Omid and Shokouhi, Shervin and Hajesmaeili, Mohammad Reza and Shabani, Minoosh and Irvani, Seyed Sina Naghibi. An investigation into the beneficial effects of high-dose interferon beta 1-a, compared to low-dose interferon beta 1-a (the base therapeutic regimen) in moderate to severe COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. 2020.21;;880-880	Tipo de intervención
Alvarez, Jean Claude and Moine, Pierre and Davido, Benjamin and Etting, Isabelle and Annane, Djillali and Larabi, Islam Amine and Simon, Nicolas. Population pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in Covid-19 patients. 2020. European journal of clinical pharmacology 1432-1041;;44440	Diseño del estudio
Antwi-Amoabeng, D. and Kanji, Z. and Ford, B. and Beutler, B. D. and Riddle, M. S. and Siddiqui, F.. Clinical outcomes in COVID-19 patients treated with tocilizumab: An individual patient data systematic review. 2020. Journal of Medical Virology 1096-9071 0146-6615 92;11;2516-2522	Tipo de intervención
Azienda Sanitaria-Universitaria Integrata di, Udine. Blood Ozonization in Patients With SARS-CoV-2 Respiratory Failure. 2020. clinicaltrials.gov;;	Tipo de intervención
Azin, Tahvildari and Mahta, Arbabi and Yeganeh, Farsi and Parnian, Jamshidi and Saba, Hasanzadeh and Tess Moore, Calcagno and Mohammad Javad, Nasiri and Mehdi, Mirsaeidi. Clinical features, Diagnosis, and Treatment of COVID-19: A systematic review of case reports and case series. 2020. medRxiv;;	Diseño del estudio
Beatriz Oda, Plasencia-Garcia and Gonzalo, Rodriguez-Menendez and Maria Isabel, Rico-Rangel and Ana, Rubio-Garcia and Jaime, Torello-Iserte and Benedicto, Crespo-Facorro. Drug-Drug interactions between COVID-19 treatments and antipsychotics drugs: integrated evidence from 4 databases and a systematic review. 2020. medRxiv;;	Tipo de desenlace
Beyls, Christophe and Martin, Nicolas and Hermida, Alexis and Abou-Arab, Osama and Mahjoub, Yazine. Lopinavir-ritonavir treatment for COVID-19 infection in intensive care unit: risk of bradycardia. 2020. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology 1941-3084 13;8;e008798	Tipo de intervención
Centre Hospitalier Universitaire de Saint, Etienne. Chemoprophylaxis of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) in Exposed Healthcare Workers. 2020. clinicaltrials.gov;;	Tipo de intervención



Referencia	Razones de exclusión
ChiCtr.A Multicenter, Randomized, Controlled trial for Recombinant Super-Compound Interferon (rSIFN-co) in the Treatment of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infected Pneumonia.2020.http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000029638;;	Tipo de intervención
ChiCtr.Cancelled due to lack of patient A study for the efficacy of hydroxychloroquine for mild and moderate COVID-19 infectious diseases.2020.http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000029760;;	Tipo de publicación
Ctri.Intravenous Immunoglobulin Therapy in the treatment of Moderate Pneumonia in COVID-19 patients.2020.http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/06/026222;;	Tipo de intervención
Dalili, N. and Dalili, N. and Kashefzadeh, A. and Nafar, M. and Nafar, M. and Poorrezaghali, F. and Poorrezaghali, F. and Firouzan, A. and Firouzan, A. and Samadian, F. and et al..Adding Colchicine to the Antiretroviral Medication - Lopinavir/Ritonavir (Kaletra) in Hospitalized Patients with Non-Severe Covid-19 Pneumonia: a Structured Summary of a Study Protocol for a Randomized Controlled Trial.2020.Trials21;1;	Tipo de publicación
Davis, J. S. and Ferreira, D. and Denholm, J. T. and Tong, S. Y. C..Clinical trials for the prevention and treatment of COVID-19: current state of play.2020.Medical Journal of Australia1326-5377 0025-729X213;2;86-93	Diseño del estudio
Davoudi-Monfared, Effat and Rahmani, Hamid and Khalili, Hossein and Hajiabdolbaghi, Mahboubeh and Salehi, Mohamadreza and Abbasian, Ladan and Kazemzadeh, Hossein and Yekaninejad, Mir Saeed.A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon β -1a in Treatment of Severe COVID-19.2020.Antimicrobial agents and chemotherapy64;9;	Tipo de intervención
Eljaaly, K. and Al-Tawfiq, J. A..Crushing lopinavir-ritonavir tablets may decrease the efficacy of therapy in COVID-19 patients.2020.Travel Medicine and Infectious Disease1873-0442 1477-893938;;	Diseño del estudio
Hospital Universitario de, Fuenlabrada.Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of 3 Types of Treatment in Patients With Pneumonia by COVID-19.2020.clinicaltrials.gov;;	Tipo de intervención
Irct20200328046886N.Evaluation of the efficacy and safety of Atazanavir/Ritonavir plus Hydroxychloroquine regimen in patients with moderate COVID-19.2020.http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200328046886N2;;	Tipo de intervención



Referencia	Razones de exclusión
Jomah, S. and Asdaq, S. M. B. and Al-Yamani, M. J..Clinical efficacy of antivirals against novel coronavirus (COVID-19): A review.2020.Journal of Infection and Public Health1876-035X 1876-034113;9;1187-1195	Diseño del estudio
Lin, Shen and Shen, Runnan and He, Jingdong and Li, Xinhao and Guo, Xushun.Molecular modeling evaluation of the binding effect of ritonavir, lopinavir and darunavir to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 proteases.2020.bioRxiv;;	Diseño del estudio
Liu, Fang and Xu, Aifang and Zhang, Yan and Xuan, Weiling and Yan, Tingbo and Pan, Kenv and Yu, Wenyan and Zhang, Jun.Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression.2020.International Journal of Infectious Diseases1201-9712;;	Diseño del estudio
Maciorowski, Dawid and Idrissi, Samir Z. El and Gupta, Yash and Medernach, Brian J. and Burns, Michael B. and Becker, Daniel P. and Durvasula, Ravi and Kempaiah, Prakasha.A review of the preclinical and clinical efficacy of remdesivir, hydroxychloroquine, and lopinavir-ritonavir treatments against COVID-19.2020.SLAS DISCOVERY: Advancing the Science of Drug Discovery2472-555225;10;1108-1122	Diseño del estudio
Mazan, Paula and Lesiak, Aleksandra and Skibińska, Małgorzata and Kamerys, Juliusz and Czajkowski, Rafał, and Owczarek, Witold and Narbutt, Joanna.Maculopapular rash in COVID-19 patient treated with lopinavir/ritonavir.2020.Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii37;3;435	Diseño del estudio
McKee, Dwight L. and Sternberg, Ariane and Stange, Ulrike and Laufer, Stefan and Naujokat, Cord.Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19.2020.Pharmacological Research1043-6618;;104859	Diseño del estudio
Momattin, Hisham and Al-Ali, Anfal Y. and Al-Tawfiq, Jaffar A..A Systematic Review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV).2019.Travel medicine and infectious disease30;;43344	Tipo de población
Najar Nobari, Niloufar and Seirafianpour, Farnoosh and Mashayekhi, Farzaneh and Goodarzi, Azadeh.A systematic review on treatment-related mucocutaneous reactions in COVID-19 patients.2020.Dermatologic therapy;;e14662-e14662	Diseño del estudio
Nct.Bioequivalence Study of Lopinavir/Ritonavir 200/50 mg Film Tablet (World Medicine Ilac, Turkey) Under Fasting Conditions.2020. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04386876 ;;	Diseño del estudio



Referencia	Razones de exclusión
Nct.Treatments for COVID-19: canadian Arm of the SOLIDARITY Trial.2020. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04330690 ;;	Tipo de intervención
Nct.Clinical Trial to Evaluate Efficacy of 3 Types of Treatment in Patients With Pneumonia by COVID-19.2020. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04346147 ;;	Tipo de intervención
Nct.Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy.2020. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04381936 ;;	
Nct.Australasian COVID-19 Trial (ASCOT).2020. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04483960 ;;	Tipo de intervención
Nct.Various Combination of Protease Inhibitors, Oseltamivir, Favipiravir, and Chloroquin for Treatment of COVID19 : a Randomized Control Trial.2020. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04303299 ;;	Tipo de intervención
Nct.Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine and Favipiravir in the Treatment of Mild to Moderate COVID-19.2020. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04411433 ;;	Diseño del estudio
Nct.A Randomized,Open,Controlled Clinical Study to Evaluate the Efficacy of ASC09F and Ritonavir for 2019-nCoV Pneumonia.2020. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04261270 ;;	Tipo de intervención
Sasmi, M. B. and Maria, J. and Praveenlal, K..CURRENT THERAPEUTIC OPTIONS for CORONAVIRUS DISEASE-2019-A PHARMACOLOGICAL REVIEW.2020.Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research2455-3891 0974-244113;8;42-50	Diseño del estudio
Shahid Beheshti University of Medical, Sciences.Evaluation the efficacy and safety of Umifenovir (Arbidol) Administration in comparison with Lopinavir-ritonavir (Kaletra) in COVID-19 patients.2020.Iranian Registry of Clinical Trials;;	Diseño del estudio
Shanghai Changzheng, Hospital.Evaluation Danorevir sodium tablets combined with ritonavir in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19): a randomized, open and controlled trial.2020.Chinese Clinical Trial Registry;;	Tipo de intervención
Stockman, L. J. and Bellamy, R. and Garner, P..SARS: Systematic review of treatment effects.2006.PLoS Medicine3;9;1525-1531	Tipo de población
Teoh, S. L. and Lim, Y. H. and Lai, N. M. and Lee, S. W. H..Directly Acting Antivirals for COVID-19: Where Do We Stand?.2020.Frontiers in Microbiology1664-302X11;;	Tipo de publicación



Referencia	Razones de exclusión
Uzunova, Katya and Filipova, Elena and Pavlova, Velichka and Vekov, Toni. Insights into antiviral mechanisms of remdesivir, lopinavir/ritonavir and chloroquine/hydroxychloroquine affecting the new SARS-CoV-2. 2020. Biomedicine & Pharmacotherapy 0753-3322;;110668	Diseño del estudio

Anexo 5. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

La revisión sistemática viva realizada por Verdugo-Paiva (21), realizada en la plataforma L-OVE COVID-19, que incluyó búsquedas en bases de datos como Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), referencias de documentos, entre otras fuentes, al 2 de mayo de 2020, encontró que el uso de lopinavir/ritonavir en 250 pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 incluidos en 2 ensayos clínicos en China (10,30), según los autores LPV/r podría reducir la mortalidad, pero su magnitud varía según los grupos de riesgo, podría reducir el desarrollo de síntomas respiratorios o requerimiento de ventilación mecánica invasiva y podría no incrementar el riesgo de eventos adversos serios, pero sí el de los eventos adversos totales. Sin embargo, resaltaban la importancia de tener en cuenta los resultados de los estudios en curso y se evidencia que existe una imprecisión en los resultados que contribuye a la valoración de baja certeza en la evidencia en todos estos desenlaces. (12). El riesgo de sesgos para esta RSL fue bajo.

La RSL llevada a cabo por Anusuya Bhattacharyya et al (18), tuvo como fin de evaluar la eficacia y seguridad de LPV/r para el manejo de pacientes con COVID-19, realizaron una búsqueda hasta el 21 de septiembre, sin restricción de lenguaje en 10 bases de datos. En sus resultados se reportó de 13 estudios incluidos, 5 eran ECA y 8 estudios eran observacionales; no se encontraron diferencias en términos de progresión de enfermedad, mortalidad, cura virológica (a los 7-10 días), algunos beneficios se describieron para duración de la estancia hospitalaria al comparar LPV/r con el tratamiento estándar (definido en cada estudio), tampoco hubo diferencias en los desenlaces de seguridad, a excepción de la diarrea que fue más frecuente en el grupo de LPV/r. Al comparar LPV/r con arbidol y monoterapia de hidroxiclороquina, no se encontraron diferencias para desenlaces de eficacia, en cuanto a la seguridad en comparación con hidroxiclороquina se encontró que los eventos adversos eran más frecuentes para LPV/r, aunque no se reportaron diferencias específicamente para los eventos adversos serios. Esta revisión tuvo un alto riesgo de sesgo.

Betsy Ann Joseph et al (20), realizaron una RSL con el objetivo de evaluar la efectividad de LPV/r para el tratamiento de COVID – 19 cuya búsqueda se realizó entre mayo y julio de 2020 en bases de datos y referencias de los estudios incluidos. En los resultados se refiere que incluyeron 3 ECA, 3 ensayos no aleatorizados y 10 cohortes retrospectivas. Dentro de los comparadores que reportaron los estudios incluidos se menciona el arbidol, favipiravir, interferón alfa, ribavirina, entre otros medicamentos, así como el cuidado estándar en los diferentes estudios. Análisis por terapia control específica no pudo ser realizado. Los resultados refieren que no encontraron evidencia de mejorar



desenlaces clínicos, mortalidad y para tiempo a la conversión negativa de RT-PCR. Esta revisión se clasificó con alto riesgo de sesgo.

Finalmente, Saad Alhumaid et al (19), publicaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de LPV/r en estudios publicados. La búsqueda fue realizada en 8 bases de datos y seleccionaron estudios que usaran LPV/r solo o en combinación comparado con terapia no antiviral (convencional/control), finalmente encontraron 14 artículos. La mayoría de los estudios no reportaron resultados que favorezcan el tratamiento con LPV/r en comparación con el cuidado estándar, otros tratamientos antivirales o no antivirales. Esta revisión fue clasificada con bajo riesgo de sesgo.

A continuación, se describen los ensayos clínicos identificados en la revisión de Saad Alhumaid et al y el ensayo clínico de Huang et al. no incluido en dicha revisión, pero que cumple con los criterios de la presente revisión sistemática y que fue identificado mediante el proceso de búsqueda. Se presentarán los resultados por desenlace para LPV/r solo y posteriormente los desenlaces de los estudios que lo usaron en combinación.

LPV/r solo

Cao et al 2020, realizaron ensayo clínico con asignación aleatoria en Wuhan, China, con 199 participantes (LPV/r=99; tratamiento estándar=100), durante 28 días, quienes seleccionaron pacientes en edad promedio de 58 años (49–68 años), hombres 60.3% (n=120) con diagnóstico de COVID-19 por PCR, con saturación <94%, niveles de oxigenación < 300 mm Hg. Los desenlaces de interés fueron la mejoría clínica, medido desde el ingreso hasta la mejoría médica de dos puntos (definido como un aumento de una categoría en la escala de siete categorías), la mortalidad fue evaluado a 28 días, como resultado dicotómico al presentar el evento, la duración de ventilación mecánica fue definida como tiempo asignado desde la intubación orotraqueal hasta la muerte), la duración de la estancia hospitalaria, se definió como tiempo desde el ingreso hasta la muerte, además los eventos adversos se definieron como adversos del National Cancer Institute, versión 4.0.(10).

El estudio que se realiza en China, por parte de Huang et al 2020, en, Sun Yat sen Memorial Hospital of Sun Yat sen University un estudio de, en el cual se incluyeron 82 pacientes mayores de 18 años, de los cuales participaron 22 pacientes, con diagnóstico de neumonía por SARS CoV-2; de los cuales 10 pacientes fueron asignados al grupo de intervención con cloroquina y 12 pacientes fueron asignados al grupo control lopinavir/ritonavir, en el cual se incluyeron desenlaces de interés para esta revisión como aclaramiento viral, alta hospitalaria y eventos adversos de los pacientes.

Mortalidad

Para la mortalidad se reportó que en el grupo LPV/r comparado con el grupo control no había diferencia (19,2% frente a 25%; diferencia, -5,8%; IC del 95%, - 17,3 a 5,7) según lo descrito por Cao et al 2020 (10). La calidad de la evidencia fue muy baja debido a limitaciones en la precisión de los resultados y limitaciones en el riesgo de sesgos

Estancia Hospitalaria

Cao et al 2020, describe que la duración de la estancia hospitalaria fue más corta en el grupo de LPV/r comparado con el grupo control (promedio de 12 días frente a 14 días;



diferencia de medias de 1 día; IC del 95%, 0 día a 3 días) (10). La calidad de la evidencia fue muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados. En el estudio de Huang et al, al desenlace de alta hospitalaria al día 14 el grupo de cloroquina 100% (n=10) dieron egreso hospitalario, comparado con el grupo de lopinavir/ritonavir 50% (n=6); evidenciándose una diferencia significativa entre los grupos (RR 2,00; 95% IC 1,33-4,00), al momento del egreso a los 10 días, cuando se evaluó al grupo cloroquina 80% (n=8), comparado con lopinavir/ritonavir 58,33% (n=7), no se evidenciaron diferencia significativa (RR 1,37; IC 95% 0,80-2,80) entre los grupos(29). La calidad de la evidencia fue muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados.

Progresión de la enfermedad

Cao et al 2020, al momento de evaluar la mejoría clínica al grupo de LPV/r comparado a los 16 días; no se evidencia diferencia entre la terapia estándar y la terapia con lopinavir/ritonavir (ITT: mediana 16 días ambos grupos; HR 1,31; IC del 95%, 0,95 a 1,80; p=0,09). Cuando se realiza el análisis por intención a tratar modificado, el promedio de tiempo hasta la mejoría clínica fue de 15 días en el grupo de LPV/r, en comparación con 16 en el grupo de manejo estándar (HR, 1,39; IC del 95%, 1,00 a 1,91). En la población por intención de tratar, el tratamiento con LPV/r dentro de los 12 días posteriores al inicio de los síntomas no se asoció con un tiempo más corto hasta la mejoría clínica (HR: 1,25; IC del 95%, 0,77 a 2,05); Se encontraron resultados similares con respecto al tratamiento posterior con LPV/r (HR 1,30; IC del 95%, 0,84 a 1,99). La diferencia en cuanto mejoría clínica fue mayor en el día 14 en el grupo de LPV/r que en el grupo de terapia estándar (45,5% frente a 30,0%; diferencia, 15,5 %; IC del 95%, 2,2% a 28,8%) (10). La calidad de la evidencia fue muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados.

Estancia en la unidad de cuidados intensivos

La duración de la estancia en pacientes que recibieron LPV/r comparado con el grupo estándar fue más corta la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), (promedio de 6 días frente a 11 días; diferencia de medias de: -5 días; IC del 95%, -9 días a 0 días) según lo registró Cao et al 2020 (10). La calidad de la evidencia fue baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados.

Eventos adversos

Cao et al 2020, describe un total de 46 pacientes que presentaron eventos adversos (48,4%) en el grupo de LPV/r y 49 (49,5%), en el grupo de terapia estándar informaron eventos adversos, como síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea), siendo mayor en el grupo de LPV/r, no hay diferencias entre los grupos (10). La calidad de la evidencia fue baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados. Para el estudio de Huang et al, para los desenlaces de eventos adversos, se presentaron 9 reportes (90%), dados por diarrea, náuseas y dolor abdominal, comparado con el grupo de lopinavir ritonavir el cual fueron en 10 pacientes (83,33%)(29) (RR 1,08; IC 95% 0,78-1,50). La calidad de la evidencia fue bajo debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados.

Aclaramiento viral

Para el aclaramiento viral, posterior a la toma de PCR en faringe, se evidencia que la carga viral media de ARN inicial fue ligeramente superior en el grupo de LPV/r que en



el grupo de terapia estándar en la aleatorización ($4,4 \pm 2,0 \log_{10}$ copias por mililitro frente a $3,7 \pm 2,1$), pero sin diferencias entre los grupos de LPV/r y los que recibieron la atención estándar, según los registros por Cao et al 2020 (10). La calidad de la evidencia fue baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados. En el estudio de Huang et al, no se evidencia diferencia entre los grupos de cloroquina a los 14 días, comparado con el grupo de lopinavir/ritonavir, al evaluar el desenlace aclaramiento viral (RR 1,09; IC 95% 1-1,33)(29). La calidad de la evidencia fue muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados. Realizaron un análisis al grupo de cloroquina comparado con lopinavir/ritonavir a los 10 días y 7 días, no se evidencio diferencia en el desenlace de PCR negativo, a los 10 días (RR 1,20; IC 95% 0,84-2,00) y 7 días (RR 1,20; IC 95% 0,60-2,40)(29). La calidad de la evidencia fue baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados.

Uso de ventilador

Según lo publicado por Cao et al 2020, para el desenlace de duración de ventilación mecánica, para el grupo de LPV/r presentó una media de 4 días (rango:3-4 días), comparado con los del manejo estándar de 5 (3-9 días), no se registra diferencia entre los grupos -1 día (rango: -4 a 2 días) (10). La calidad de la evidencia fue baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados.

LPV/r en combinación

Cai et al 2020, realizaron un ensayo clínico no aleatorizado, realizado en Shenzhen, China, con 80 pacientes (grupo favipiravir n=35;lopinavir/ritonavir n=45), quienes tenían edades de 15 a 68 años durante la estancia hospitalaria con resultado de prueba SARS-CoV 2 positiva, se evaluaron desenlaces tales como velocidad de aclaramiento por medio de PCR para SARS-CoV2, tasa de incidencia de daño renal, y reporte de eventos adversos(25).

El ensayo clínico aleatorio multicéntrico realizado por Hung et al 2020, en Hong Kong, China, con asignación simple sin estratificación en una proporción de 2:1; se incluyeron 127 pacientes con promedio de edad de 52 años (32-62 años), 54% hombres, con puntuación de severidad para SARS-CoV2 (NEWS 2) mayor a uno y la duración de los síntomas menor de 14 días. Se aleatorizado 86 pacientes al grupo de terapia combinada (lopinavir/ritonavir, ribavirina, interferón beta) (n=86) y 41 pacientes al grupo control (lopinavir/ritonavir) (26); los desenlaces de interés fueron aclaramiento viral al mes de infección, el tiempo de mejora clínica, duración de estancia hospitalaria, mortalidad y eventos adversos durante los primeros 30 días (26).

El estudio *Recovery Collaborative Group* 2020, incluyó cerca de 176 hospitales del Reino Unido, el ensayo clínico aleatorio (no estratificado) contó con un total de 5.040 participantes, con un promedio de edad de 52 años, la proporción de hombres fue del 54%, Los grupos se dividieron en lopinavir/ritonavir (n=1616) en los cuales adicionaron dexametasona, hidroxicloroquina, azitromicina, plasma convaleciente, tocilizumab, inmunoglobulina, anticuerpos neutralizantes, aspirina y colchicina comparado con tratamiento estándar, definido como tratamiento habitual hospitalario (n=4324); los desenlaces de interés fueron mortalidad por todas las causas a 28 días, de igual forma la duración de la estancia hospitalaria, variable de valoración de compuesta de muerte o necesidad ventilación mecánica, remplazo renal y desarrollo de nuevas arritmias cardiacas en el periodo comprendido desde los 28 días hasta 6 meses(31).



En un análisis interino del ensayo clínico Solidarity de la OMS Pan et al 2020, realizado", con un total de 11.330 pacientes, se asignaron un total de 2.750 pacientes para recibir remdesivir, 954 para hidroxiclороquina, 1399 pacientes recibieron lopinavir/ritonavir comparado con 1372 los cuales fueron terapia estándar definida como manejo hospitalario habitual, el grupo de interferón asignaron un total de 2063 paciente y 4088 para ningún fármaco de prueba; Los grupos se distribuyeron como grupo uno: remdesivir más terapia estándar, grupo dos LPV/r más terapia estándar, grupo tres es LPV/r más interferón más terapia estándar, el cuarto grupo fue de hidroxiclороquina más terapia estándar. Los desenlaces evaluados para esta revisión fueron, mejoría clínica dado por aumento en la escala de NEWS a los 29 días, tiempo hasta el egreso, desenlace de mortalidad y duración de ventilación mecánica (32).

Finalmente, Yueping Li et al 2020, realizaron un ensayo clínico aleatorizado, realizado, en China, se incluyeron un total de 86 participantes, con edad promedio de 40 años, con diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2, los cuales 35 se asignaron al grupo de lopinavir/ritonavir y 17 se asignaron al grupo de arbidol, los desenlaces de interés que se tuvieron en cuenta en esta revisión fueron; estado clínico leve, aclaramiento viral dado por seroconversión de PCR para SARS CoV 2, mejoría de síntomas dado por temperatura corporal, deterioro clínico y eventos adversos.(30).

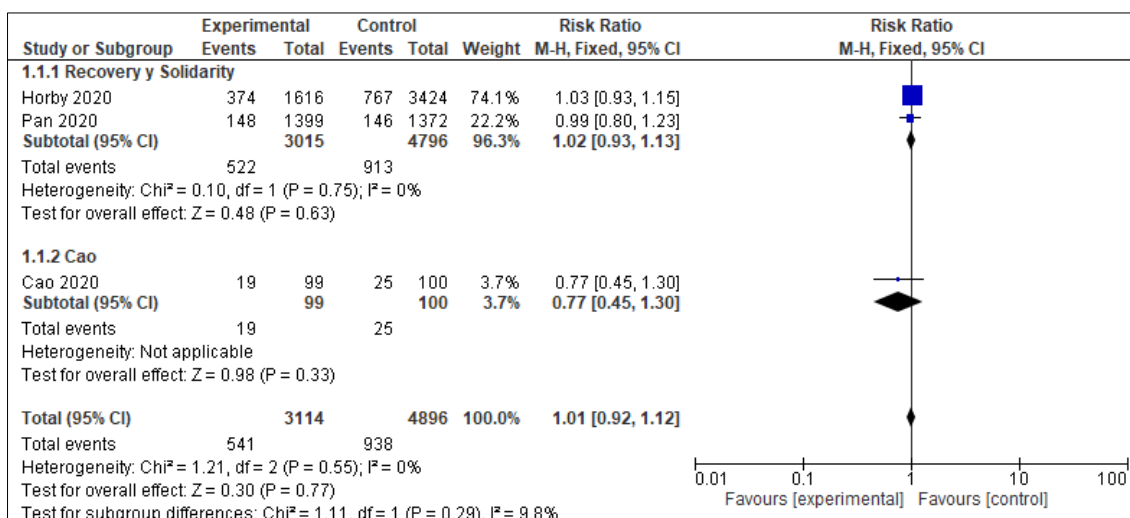
Resultados primarios

Mortalidad

El estudio *Recovery Collaborative Group 2020* reportó para el desenlace de mortalidad a los 28 días no se observaron diferencias entre el grupo lopinavir/ritonavir comparado con el tratamiento estándar (RR:1,03;95% IC 0,91–1,17; p= 0,60). De igual forma, cuando se realizó un análisis por subgrupo de terapia no se encontró diferencia alguna para el desenlace de mortalidad (31). La calidad de la evidencia fue moderada debido a limitaciones en la precisión de los resultados.

En el estudio de Pan et al 2020, Solidarity de OMS, se presentaron 1253 muertes intrahospitalarias. El riesgo de muerte intrahospitalaria de Kaplan-Meier hasta el día 28 fue del 11,8% a nivel global; Los factores de riesgo asociados a mortalidad fueron la edad (20,4% si ≥ 70 años y 6,2% si <50 años), el estado de la ventilación (39,0% si el paciente ya estaba recibiendo ventilación y 9,5% en caso de no tener ventilación mecánica)(32). Cuando se comparó el grupo de lopinavir/ritonavir en el estudio de Pan et al 2020, solo el 10% presentaron el evento de mortalidad (148/1399) comparado con el grupo terapia combinada (remdesivir, hidroxiclороquina, más terapia estándar) no se evidencia diferencia entre los grupos (RR, 1,00; IC del 95%, 0,79 a 1,25; p = 0,97) (32). La calidad de la evidencia fue baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados. Para el estudio de Hung et al no se presentaron fallecimientos para los pacientes incluidos en el estudio (26).

Al calcular el estimador de manera agregada para este desenlace para los estudios Solidarity, RECOVERY y el publicado por Cao et al., se evidencia que no se encuentran diferencias de mortalidad a 28 días y existe una baja heterogeneidad estadística (RR: 1,01 IC95% 0,92; 1,12; I2 0% se realizó un metaanálisis de efectos fijos dada la baja heterogeneidad esperada)



Estancia hospitalaria

El grupo con LPV/r se asoció con un tiempo similar hasta el egreso durante la estancia hospitalaria comparado con el grupo control, con un promedio de 11 días [IQR 5 > 28], de igual forma cuando se comparó el grupo de LPV/r con tratamiento estándar para egreso hospitalario a los 28 días no se presentaron diferencias entre los grupos según lo reportado en el estudio *Recovery* (RR 0,98; 95%IC 0,91–1,05; p = 0,53;) (31). La calidad de la evidencia fue baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados. No se evidenciaron diferencia significativa para los desenlaces con respecto al alta hospitalaria, en el grupo de LPV/r (69%) comparado con el grupo de manejo estándar definido como tratamiento habitual hospitalario (70%) (RR 0,98; IC 95%; 0,91-1,05; P=0,53)(31). La calidad de la evidencia fue baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos. Para el desenlace de estancia hospitalaria en el estudio Hung et al, se evidenció una diferencia en el grupo de terapia combinada con lopinavir/ritonavir, comparado con el grupo de lopinavir/ritonavir (DM 5,5 días)(26). La calidad de la evidencia fue baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgo y la precisión de los resultados.

Con respecto al desenlace de alta hospitalaria al día 14, el grupo de pacientes que recibieron cloroquina 100% (n=10) egresaron del hospital, comparado con el grupo de lopinavir/ritonavir 50% (n=6); evidenciándose una diferencia entre los grupos (RR 2,00; 95% IC 1,33-4,00). Al momento del egreso a los 10 días, cuando se evaluó al grupo cloroquina 80% (n=8), comparado con lopinavir/ritonavir 58,33% (n=7), no se evidenciaron diferencia entre los grupos (RR 1,37; IC 95% 0,80-2,80)(29). La calidad de la evidencia fue muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados.

Progresión de la enfermedad

La mejoría clínica fue significativamente mejor en el grupo de terapia combinada, con un tiempo significativamente más corto para la mejoría de los síntomas, definido como una clasificación de NEWS 2 puntos de 0 puntos (4 días [IQR 3-8] comparado con el grupo de lopinavir/ritonavir 8 días [7-9] (HR 3,92; 95% CI 1,66–9,23; p<0,0001). Se observó un patrón similar en el NEWS2 diario (todo p <0,0001). La respuesta clínica y virológica significativamente mejor también se refleja en la estancia hospitalaria media



más corta en el grupo de terapia combinada que en el grupo de lopinavir/ritonavir (9 días [7-13] frente a 14,5 días [9,3-16]; HR 2,72 [1,2–6,13]; $p = 0,016$)(26). La calidad de la evidencia fue muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados. Para el estudio Yueping Li et al 2020, describen que los síntomas de disminución de temperatura, la tasa de resolución de la tos y la tasa de mejoría en las imágenes de TC de tórax en los días 7 y 14 no mostraron ninguna diferencia estadística entre los tres grupos ($p > 0,05$). En el día 7, cuando se describió el deterioro del estado clínico leve/moderado al estado clínico grave/crítico, el grupo de LPV/r, presentó 8/34 (23,5%), el grupo arbidol 3/35 (8,6%) y el grupo control 2/17 (11,8%) sin diferencia significativa ($p = 0,206$)(30). La calidad de la evidencia fue muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados. Para descartar la influencia del tiempo desde el inicio hasta el tratamiento del estado clínico, comparamos el tiempo desde el inicio de síntomas hasta el tratamiento de los pacientes que se deterioraron a un estado clínico grave/crítico (5; IQR: 2-8 días) con aquellos que no lo hicieron (4; IQR:2-7 días) y no encontraron ninguna diferencia significativa entre ellos ($p = 0,619$)(30). De igual forma cuando se revisa el estudio Hung et al 2020, cuando se comparó la mejoría clínica, el grupo de tratamiento combinado tuvo una diferencia de riesgo mayor comparado con el grupo con lopinavir/ritonavir (HR 3.92; IC 95%; 1,66-9.23). La calidad de la evidencia fue muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados.

Estancia en la unidad de cuidados intensivos

Para el desenlace de duración de estancia en la unidad de cuidados intensivos el estudio Hung et al, 17/127 pacientes (13%) desarrollaron desaturación de oxígeno y requirieron tratamiento con oxígeno. Se ingresaron seis (5%) pacientes en la unidad de cuidados intensivos, de los cuales cinco requirieron asistencia respiratoria no invasiva y una paciente requirió intubación y asistencia respiratoria(26).

Resultados Secundarios

Eventos adversos

Los eventos adversos presentados en el grupo de favipiravir fueron de 4 casos (11,43%), siendo menor que los 25 eventos adversos (55,56%) presentados en el grupo lopinavir/ritonavir ($P < 0,001$) (RR 0.21; IC 95% 0.08;0.54) según lo descrito en Cai et al 2020(25). La calidad de la evidencia fue baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados. En el estudio Hung et al 2020, se reportaron eventos adversos en 41 (48%) de 86 pacientes en el grupo de terapia combinada (lopinavir/ritonavir, ribavirina e interferón) y 20 (49%) de 41 pacientes en el grupo de control (lopinavir/ritonavir)(26). Los eventos adversos más comunes fueron diarrea (41%), fiebre (38%), náuseas (34%) y niveles elevados de alanina transaminasa (14%). No se presentaron diferencias entre los grupos de tratamiento (RR 0.98; IC 95% 0.67;1.43)(26) La calidad de la evidencia fue muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados.

En el estudio de Horby et al, se evaluó la necesidad de terapia sustitución renal entre los que recibieron diálisis peritoneal o hemofiltración durante el seguimiento a 28 días, el cual fue similar entre el grupo lopinavir/ritonavir 66 [4%] de 1588 pacientes en relación con el grupo de terapia estándar 140 [4%] de 3348 pacientes (RR 0,99, 95% CI 0,75–1,32; $p = 0,97$). No se observaron diferencias en la frecuencia de nuevas arritmias cardíacas entre los dos grupos (31). La calidad de la evidencia fue baja debido a limitaciones la precisión de los resultados. Para los desenlaces de eventos adversos, en el estudio Huang et al 2020, se presentaron 9/10 reportes (90%), dados por diarrea,



náuseas y dolor abdominal, comparado con el grupo de lopinavir ritonavir el cual fueron en 10/12 pacientes (83,33%) (RR 1.08; IC 95% 0.78;1.50). La calidad de la evidencia fue muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados.

Para el desenlace de eventos adversos el estudio Yueping Li et al 2020, durante el seguimiento, 12 pacientes (35,3%) del grupo LPV/r experimentaron eventos adversos, que incluían diarrea (9/34 ;26,5%), pérdida de apetito (5/34; 14,7%) y elevación de ALT, más de 2,5 veces por encima del límite normal (1/21; 4,8%), además, 5 pacientes (14,3%) del grupo de arbidol experimentaron efectos adversos, como diarrea (3/35, 8,6%) y náuseas (2/34, 5,9%), sin diferencia entre los grupos (RR 0.40; IC 95% 0.16;0.40) La calidad de la evidencia fue muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados.

Al momento de comparar los eventos adversos entre los grupos de arbidol 32/35 (91.4%) pacientes y lopinavir/ritonavir, 29/34 (85.3%) pacientes no se evidenciaron diferencias entre los grupos. (RR 0.40; IC 95% 0.16;1.03)(30). La calidad de la evidencia fue muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados.

Aclaramiento viral

Cai et al 2020 (25) describió que el resultado promedio de eliminación viral para los pacientes tratados con favipiravir se estimó en 4 días (IQR: 2,5-9 días), el cual fue más corto que de la terapia estándar, que fue de 11 días (IQR: 8 –13) (P <0,001). El análisis multivariado mostró que había dos factores estadísticamente significativos en el modelo para el aclaramiento viral: la terapia antiviral (OR = 3,1; IC 95% 1,0-9,7) y fiebre (OR = 3,6; IC 95% 1,0-12,4; La calidad de la evidencia fue baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados.

De igual forma cuando se revisa el estudio Hung et al 2020, cuando se comparó aclaramiento viral de SARS-CoV2, el grupo de tratamiento combinado tuvo una mediana de tiempo significativamente más corta (7 días [IQR 5-11 días]) que el grupo con lopinavir/ritonavir (12 días [8-15 días]; HR 4,37; IC 95%; 1,86-10,24; p=0,0010)(26). La calidad de la evidencia fue baja debido a limitaciones en la precisión de los resultados. En el estudio Huang no se evidenció diferencia entre los grupos de cloroquina a los 14 días, comparado con el grupo de lopinavir/ritonavir, para evaluar aclaramiento viral (RR 1,09; IC 95% 1-1,33); De igual forma realizaron un análisis a los dos grupos a los 10 días y 7 días, no se evidenció diferencia en el desenlace de PCR negativo, a los 10 días (RR 1,20; IC 95% 0,84-2,00) y 7 días (RR 1,20; IC 95% 0,60-2,40) (29). La calidad de la evidencia fue muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados.

En el estudio de Yueping Li 2020, el desenlace de aclaramiento viral fue de 9,0 días (DE: 5,0 días) en el grupo LPV/r, en el grupo de arbidol 9,1 días (DE: de 4,4 días) y 9,3 días (DE: 5,2 días) y en el grupo de terapia con arbidol más terapia estándar, no se evidenciaron diferencia entre los grupos (p = 0,981)(30). La calidad de la evidencia fue baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados. Después de 7 días de tratamiento, las tasas de conversión de positivo a negativo del ácido nucleico del SARS-CoV-2, del resultado tomado del frotis faríngeo, el grupo LPV/r, el grupo arbidol y el grupo de control fueron del 35,3% (12/34), 37,1% (13/35) y 41,2% (7/17), respectivamente, y no presentaron diferencia entre los tres grupos (p=0,966) (30). La calidad de la evidencia fue muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos



y la precisión de los resultados. Al momento de comparar los eventos adversos entre los grupos de arbidol 32/35 (91.4%) pacientes y lopinavir/ritonavir, 29/34 (85.3%) pacientes no se evidenciaron diferencias entre los grupos. (RR 0.93; IC 95% 0.79;1.11)(30). La calidad de la evidencia fue muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados.

Uso ventilador

En el estudio Horby con respecto al uso de la ventilación mecánica, no se visualizó diferencia en el grupo de lopinavir/ritonavir (10%) con relación al tratamiento estándar (9%) (RR 1,15; IC 95% 0,95-1,39; P=0,15).(31). La calidad de la evidencia fue moderada debido a limitaciones en la precisión de los resultados. En el estudio de Pan et al 2020, se comparó el desenlace de ventilación mecánica en relación al grupo de lopinavir/ritonavir 126/1399 (9%) y en el grupo terapia combinada cual fueron 121/1372 (8.8%), ninguna de las intervenciones farmacológicas mostró beneficios (RR 1.02; IC 95% 0.80;1.30)(32). La calidad de la evidencia fue moderada debido a limitaciones en la precisión de los resultados.

6. Discusión

El LPV/r como tratamiento para COVID – 19 se ha reportado en los ensayos clínicos comparándolo como intervención farmacológica sola o en combinación con otros medicamentos frente a placebo u otros tratamientos (definidos en ocasiones como tratamiento estándar o cuidado usual) sin presentar, en general, un resultado diferente entre los grupos, para los desenlaces priorizados en esta revisión.

En general, en las revisiones sistemáticas específicas para evaluar la efectividad y seguridad, independientemente del riesgo de sesgo, no se reportaron diferencias frente a su comparados. De igual manera, la revisión de tratamientos para COVID-19 publicada el 17 de diciembre de 2020 (33) reportó en el análisis específico del uso de LPV/r no se encontraron diferencias para mortalidad, del requerimiento de ventilación mecánica, aclaramiento viral, duración de la estancia hospitalaria y tiempo hasta la mejoría o la resolución de los síntomas. Por otra parte, la revisión rápida llevada a cabo por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) actualizada de manera al 13 de enero (34), no se reporta un efecto diferente para mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica, resolución de los síntomas y eventos adversos.

El estudio Solidarity, uno de los estudios más grandes incluyó participantes de la región de Latinoamérica (17%), cuenta análisis interinos publicados y, en el marco de ser un ensayo adaptativo, retiró el uso de LPV/r por no encontrar un efecto en el desenlace de mortalidad (32). Estos resultados son coherentes con los reportados por el ensayo clínico RECOVERY cuyo número de participantes asignados a LPV/r fue superior y donde tampoco se reportó encontrar un efecto diferente para ese desenlace (31). En una estimación de la razón de tasas combinando ambos estudios, en la publicación del estudio Solidarity, refiere ser del 1.01 (95% IC, 0.91 a 1.13) lo que mantiene la ausencia del efecto ya mencionado.

Los estudios fueron realizados en adultos y en su mayoría fueron de etiqueta abierta, lo cual afecta la certeza de los resultados, principalmente, los de carácter subjetivo o que impliquen el autoreporte, tal como lo resaltan en el estudio Solidarity, donde los



pacientes al conocer su asignación pueden retrasar su dada de alta (aunque ya estén recuperados) porque desean continuar recibiendo el tratamiento en el hospital (32).

La combinación de antivirales moderadamente activos en el marco del tratamiento temprano, se contempló como una opción a ser estudiada, ya que la carga viral del virus alcanza un punto alto en el momento de aparición de síntomas (diferente en los casos de SARS y MERS que se cuenta con el tiempo para que el antiviral suprima la carga viral antes de alcanzar el pico), lo que para COVID -19 podría reducir la carga viral , mejorando los parámetros clínicos según experiencias previas para otros virus (26). Es importante tener en cuenta algunos factores que limitaron el desarrollo de los estudios con LPV/r, dada la forma de presentación, por ejemplo en el estudio de RECOVERY se refiere que no se tuvo acceso a la forma líquida de LPV/r, la opción de triturar el medicamento y administrarlo por sonda implica una modificación de las características de biodisponibilidad del medicamento y posibilidad de obstrucción de la sonda; por otra parte también se refiere posibilidad de incompatibilidad con algunos materiales de la sonda de alimentación, por ejemplo cuando la formulación contiene alcohol y la sonda sea de poliuretano (31).

En cuanto a los eventos adversos atribuidos a LPV/r tampoco se hallaron diferencias entre los grupos, en uno de los estudios abordados en esta revisión (25) se refiere que la frecuencia fue similar a estudios previos que utilizaron este régimen (LPV/r) en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Las principales limitaciones están relacionados a una imprecisión en el estimador, no solo por la amplitud de los intervalos de confianza en algunos de ellos sino por tamaños de muestra pequeños y número de eventos limitados tanto en el grupo de intervención y comparador, a excepción de los 2 estudios más grandes Solidarity y RECOVERY.

Otra de las limitaciones son el riesgo de sesgos de algunos estudios por falta de cegamiento tanto de los participantes como de los evaluadores de los resultados que si bien no afectan los desenlaces como mortalidad o requerimiento de ventilación mecánica invasiva, si afecta los resultados de medidas subjetivas y dependientes del participante o el investigador como lo son escalas de mejoría clínica de la cual depende el alta hospitalaria o no y eventos adversos que no son serios.

7. Conclusiones

El tratamiento con LPV/r no demostró tener un efecto diferente frente a placebo u otro tratamiento farmacológico en combinación, para los desenlaces de mortalidad, estancia hospitalaria, progresión de la enfermedad, estancia en la unidad de cuidados intensivos aclaramiento viral y eventos adversos. Los resultados entre estudios primarios y en comparación a las revisiones sistemáticas publicadas en general son consistentes en no encontrar diferencias para los resultados de efectividad y seguridad en el uso de LPV/r.

8. Bibliografía

1. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19); February 2020. www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whochina-joint-mission-on-covid-19-final-report.



2. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281–6.
3. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/table?tableChartType=heat> (accessed 02 January 2021).
4. INS IN de S-. Covid-19 en Colombia.
5. MSPS M de S y PS-. Situación de Covid-19 en Colombia. Tableros de Control.
6. MSPS M de S y PS-. Afectación de municipios cpor COVID-19. Tableros de Control.
7. Vargas M, Servillo G, Einav S. Lopinavir/ritonavir for the treatment of SARS, MERS and COVID-19: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Aug;24(16):8592–605.
8. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs.* 2003;63(8):769–802.
9. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/Ritonavir. *Drugs.* 2003;63(8):769–802.
10. 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;382(19):1787–1799.
11. Singh SK. Middle East Respiratory Syndrome Virus Pathogenesis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016/08/03. 2016 Aug;37(4):572–7.
12. Chong YP, Song JY, Seo Y Bin, Choi J-P, Shin H-S, Team RR. Antiviral Treatment Guidelines for Middle East Respiratory Syndrome. *Infect Chemother.* 2015/09/30. 2015 Sep;47(3):212–22.
13. Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MML, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J = Xianggang yi xue za zhi.* 2003 Dec;9(6):399–406.
14. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009 Aug;151(4):W65-94.
15. Morche J, Freitag S, Hoffmann F, Rissling O, Langer G, Nußbaumer-Streit B, et al. [GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2020 Apr;150–152:124–33.
16. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* John Wiley & Sons; 2019.
17. Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, Scholten RJPM, Hyde C, Brozek J, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *J Clin*



- Epidemiol. 2014;67(7):760–8.
18. Bhattacharyya A, Kumar S, Sarma P, Kaur H, Prajapat M, Shekhar N, et al. Safety and efficacy of lopinavir/ritonavir combination in COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Indian J Pharmacol.* 2020;52(4):313–23.
 19. Alhumaid S, Mutair A Al, Alawi Z Al, Alhmeed N, Zaidi ARZ, Tobaiqy M. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir for Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis.* 2020 Nov;5(4).
 20. Joseph BA, Dibas M, Evanson KW, Paranjape G, Vegivinti CTR, Selvan PT, et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir in the treatment of COVID-19: A systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020 Dec;1–9.
 21. Verdugo-Paiva F, Izcovich A, Ragusa M, Rada G. Lopinavir-ritonavir for COVID-19: A living systematic review. *Medwave.* 2020 Jul;20(6):e7967.
 22. Hariyanto TI, Kristine E, Jillian Hardi C, Kurniawan A. Efficacy of Lopinavir/Ritonavir Compared With Standard Care for Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review. *Infect Disord Drug Targets.* 2020 Oct;
 23. 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;382(19):1787–99.
 24. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, 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.* 2020;2020.03.19.20038984.
 25. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering [Internet].* 2020;6(10):1192–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
 26. IF H, KC L, EY T, Liu R, TW C, MY C, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet (London, England).* 2020;395(10238):1695–704.
 27. Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet [Internet].* 2020 Oct 24;396(10259):1345–52. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32013-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4)
 28. Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandria M, Henao-Restrepo AM, García CH, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. *new Engl J o f Med [Internet].* 2020 Jan;2020.10.15.20209817. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2023184?query=featured_coronavirus=
 29. Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with



- chloroquine. *J Mol Cell Biol.* 2020;12(4):322–5.
30. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. *Med.* 2020;1(1):105-113.e4.
 31. Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2020;396(10259):1345-1352.
 32. Consortium - W H O Solidarity Trial, Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandria M, Restrepo AMH, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv.* 2020;
 33. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2020;370. Available from: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2980>
 34. Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options : Summary of Evidence. (December). Available from: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID-19200030_eng.pdf?sequence=17&isAllowed=y
 35. Hung IFN, Lung KC, Tso EYK, Liu R, Chung TWH, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10238):1695–704. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)
 36. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Med.* 2020;(January).
 37. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;1–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33264556>
 38. Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *J Mol Cell Biol.* 2020 May;12(4):322–5.



9. Anexos

1. Anexo 1. Bitácoras de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Tipo de búsqueda	Revisión sistemática de literatura	
Base de datos	EMBASE	
Fecha de búsqueda	10/01/2021	
Rango de fecha de búsqueda	2019, actual	
Otros límites	Ensayos clínicos y revisiones sistemáticas	
Estrategia de búsqueda	#1 coronavir*	82,526
	#2 'corona virus'	1,399
	#3 'virus corona'	8
	#4 hcov*	793



#5 'covid-19'	58,425
#6 covid19*	1,123
#7 '2019-ncov'	1,134
#8 cv19*	16
#9 'cv 19'	92
#10 'n-cov'	20
#11 ncov*	1,323
#12 'sars-cov-2'	21,354
#13 wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)	9,756
#14 'sars cov'	23,755
#15 'sars-coronavirus'	6,203
#16 'coronavirus disease 2019'/exp	65,201
#17 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp	18,510
#18 'coronavirus infection'/exp	74,517
#19 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	95,284
#20 lopinav*	15,438
#21 LPV*	2,423
#22 'abt-378'	136
#23 kaletra*	1,673
#24 Ritonavir	29,396
#25 Norvir	1,523
#26 Lopimune	11
#27 Aluvia	79
#28 'lopinavir plus ritonavir'/exp	8,929
#29 'lopinavir'/exp	7,205
#30 'ritonavir'/exp	19,509
#31 #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #20	



	#32 #19 AND #31	32,346
	Filtro: last year	2,785
	Filtro: Randomized Controlled Trial	267
	Filtro: Systematic Review	194
		73



Tipo de búsqueda	Revisión sistemática de literatura	
Base de datos	The Cochrane Library	
Fecha de búsqueda	29/12/2020	
Rango de fecha de búsqueda	2019, actual	
Otros límites	Ensayos clínicos y revisiones sistemáticas	
Estrategia de búsqueda	<div>#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] :ti,ab,kw 140</div> <div>#2 MeSH descriptor: [Coronaviridae Infections] 571</div> <div>2,250</div> <div>#3 coronavirus* :ti,ab,kw 207</div> <div>#4 "corona virus" :ti,ab,kw 22</div> <div>#5 hcov* :ti,ab,kw 37,13</div> <div>#6 "covid-19" :ti,ab,kw 293</div> <div>#7 covid19* :ti,ab,kw 1</div> <div>#8 cv19* :ti,ab,kw 11</div> <div>#9 "cv-19" :ti,ab,kw 49</div> <div>#10 "n-cov" :ti,ab,kw 183</div> <div>#11 ncov* :ti,ab,kw 207</div> <div>#12 "sars-cov-2" :ti,ab,kw 215</div> <div>#13 "sars-cov" :ti,ab,kw 57</div> <div>#14 "sars-coronavirus" :ti,ab,kw</div> <div>#15 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 3,875</div> <div>#16 lopinav* 1,353</div> <div>#17 LPV* 606</div> <div>#18 ABT 378 20</div>	



#19	kaletra	206
#20	MeSH descriptor: [Lopinavir]	558
#21	MeSH descriptor: [Ritonavir]	1,285
#22	Ritonavir	3,066
#23	Aluvia	7
#24	Norvir	120
#25	Lopinavir	1,348
#26	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #27 OR #24 OR #25	3,305
#28	#15 AND #26	252
	Filtro: last year	125
	Filtro: Randomized Controlled Trial	122
	Filtro: Cochrane Reviews	1
	Filtro: Protocolo	2



Tipo de búsqueda	Revisión sistemática de literatura	
Base de datos	LILACS	
Fecha de búsqueda	02/01/2020	
Rango de fecha de búsqueda	2019, actual	
Otros límites	Ensayos clínicos y revisiones sistemáticas	
Estrategia de búsqueda	#1 mh:(SARS Virus)	1,345
	#2 Coronavirus, SARS-Associated	195
	#3 Coronavirus, SARS-Related	176
	#4 SARS-CoV	1,812
	#5 Severe Acute Respiratory Syndrome Virus	1,167
	#6 Urbani SARS Associated Coronavirus	56
	#7 covid 19	4,213
	#8 covid19*	4,181
	#9 sars-cov-2	1,736
	#10 2019-ncov	2,771
	#11 mh:(Coronavirus Infections)	2,980
	#12 mh:(Betacoronavirus)	1,008
	#13 SARS Virus	1,345
	#14 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR#9 OR #10 OR #11 OR#12 OR #13	141
	#15 lopinav*	141
	#16 LPV*	81
	#17 abt-378	83
	#18 kaletra	5



	#19 mh:(Ritonavir)	188
	#20 Norvir	111
	#21 Lopimune	0
	#22 A 157378.0	3
	#23 mh: (Lopinavir)	141
	#24 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	813,232
	#25 #14 AND #246	141
	Filtro: last year	130
	Filtro: Randomized Controlled Trial	6
	Filtro: Systematic Review	14



Tipo de búsqueda	Revisión sistemática de literatura	
Base de datos	Medline	
Fecha de búsqueda	31/12/2020	
Rango de fecha de búsqueda	2019, actual	
Otros límites	Ensayos clínicos y revisiones sistemáticas	
Estrategia de búsqueda	#1 coronavir*	73,718
	#2 corona virus	2,153
	#3 hcov*	872
	#4 covid19*	74,063
	#5 covid 19	87,852
	#6 2019-nCoV	523,263
	#7 cv19*	17
	#8 cv 19	6,182
	#9 SARS coronavirus	28,789
	#10 coronaviridae	51,833
	#11 SARS-CoV-2	52,939
	#12 nCoV-2019	41
	#13 sars-cov	32,899
	#14 Severe acute respiratory syndrome related coronavirus	15,315
	#15 "SARS Virus"[Mesh]	3,738
	#16 wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)	12,347
	#17 "COVID-19"[Mesh]	46,539
	#18 "SARS-CoV-2"[Mesh]	38,116
	#19 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	112,820



#20 lopinav*	356
#21 LPV*	1,206
#22 ABT-378	3,597
#23 ABT	11,000
#24 Kaletra	8,452
#25 Ritonavir	7,739
#26 Norvir	7,754
#27 Lopimune	282
#28 Aluvia	3566
#29 A-157378.0	3,563
#30 "lopinavir-ritonavir drug combination" [Supplementary Concept]	269
#31 "Lopinavir"[Mesh]	1,963
#32 "Ritonavir"[Mesh]	4,510
#33 #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	
#34 #19 AND 33	19,552
Filtro: 2019 - 2020	866
Filtro: Randomized Controlled Trial	826
Filtro: Systematic Review	18
	38



La salud
es de todos

Minsalud

--	--	--



Tipo de búsqueda	Revisión sistemática de literatura	
Base de datos	EPISTEMONIKOS	
Fecha de búsqueda	29/12/2020	
Rango de fecha de búsqueda	2019, actual	
Otros límites	Ensayos clínicos y revisiones sistemáticas	
Estrategia de búsqueda	#1 coronavir*	34603
	#2 "corona virus"	1743
	#3 hcov*	598
	#4 covid-19	66015
	#5 covid19*	1435
	#6 "covid 19"	1436
	#7 2019-ncov	1228
	#8 cv19*	6
	#9 n-cov	6
	#10 ncov*	197
	#11 sars-cov-2	20085
	#12 wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)	1809
	#13 SARS coronavirus	1921
	#14 sars-coronavirus	120
	#15 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	80143
	#16 lopinav*	862
	#17 LPV*	191
	#18 kaletra	76



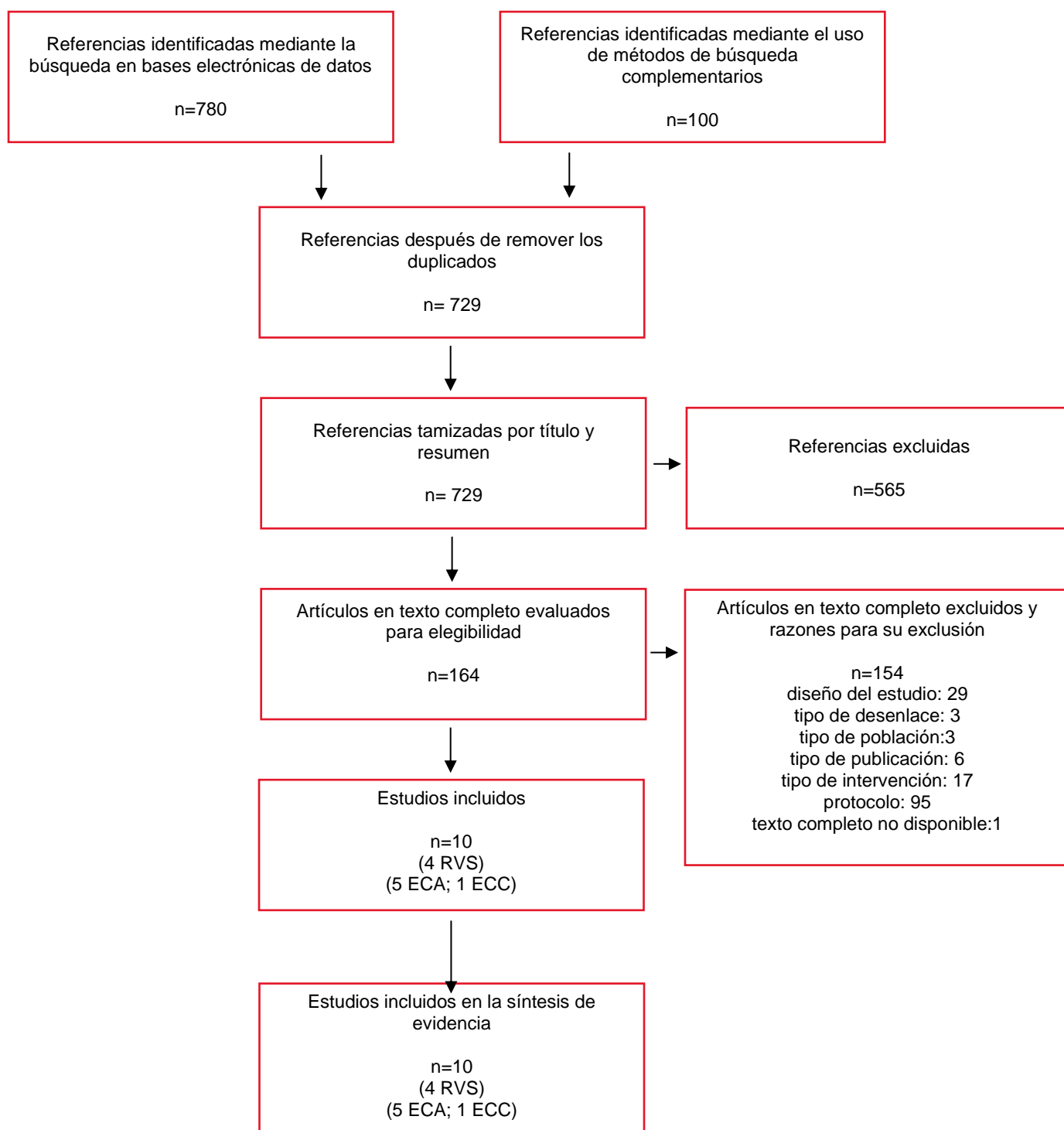
	#19 ritonavir	1046
	#20 Aluvia	1
	#21 Norvir	0
	#22 lopinavir/ritonavir	675
	#23 #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	
	#24 #15 AND #23	1290
	Filtro: last year	648
	Filtro: Systematic Review	637
	Filtro: Primary Study; RCT	74
		109



Tipo de búsqueda	Revisión sistemática de literatura	
Base de datos	GOOGLE	
Fecha de búsqueda	10/01/2020	
Rango de fecha de búsqueda	2019, actual	
Otros límites	Ensayos clínicos y revisiones sistemáticas	
Estrategia de búsqueda	(coronavirus OR SARS COV 2 OR COVID 19) AND (LOPINAVIR OR RITONAVIR OR KALETRA)	Se exportan las primeras 100 primeras referencias



Anexo 2. Diagrama PRISMA





Anexo 3. Lista de artículos incluidos

RSL

- Bhattacharyya A, Kumar S, Sarma P, Kaur H, Prajapat M, Shekhar N, et al. Safety and efficacy of lopinavir/ritonavir combination in COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Indian J Pharmacol*. 2020;52(4):313–23.
- Alhumaid S, Mutair A Al, Alawi Z Al, Alhmeed N, Zaidi ARZ, Tobaiqy M. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir for Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2020 Nov;5(4).
- Joseph BA, Dibas M, Evanson KW, Paranjape G, Vegivinti CTR, Selvan PT, et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir in the treatment of COVID-19: A systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020 Dec;1–9.
- Verdugo-Paiva F, Izcovich A, Ragusa M, Rada G. Lopinavir-ritonavir for COVID-19: A living systematic review. *Medwave*. 2020 Jul;20(6):e7967.
- Hariyanto TI, Kristine E, Jillian Hardi C, Kurniawan A. Efficacy of Lopinavir/Ritonavir Compared With Standard Care for Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review. *Infect Disord Drug Targets*. 2020 Oct;

Ensayos clínicos

- 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;382(19):1787 - 1799.
- Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, 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*. 2020;2020.03.19.20038984.
- Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering [Internet]*. 2020;6(10):1192–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
- IF H, KC L, EY T, Liu R, TW C, MY C, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10238):1695–704.
- Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir - ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020;396(10259):1345 - 1352.
- WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med [Internet]*. 2020;1–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33264556>
- Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with chloroquine. *J Mol Cell Biol*. 2020;12(4):322–5.



Anexo 4. Lista de artículos excluidos y las causas de exclusión



Referencia	Razones de exclusión
Wang, Dongyuan and Li, Zigang and Liu, Yihui. An overview of the safety, clinical application and antiviral research of the COVID-19 therapeutics..2020.10 Journal of infection and public health 13;10;1405-1414	Tipo de publicación
Mohamed, Kawthar and Yazdanpanah, Niloufar and Saghazadeh, Amene and Rezaei, Nima. Computational drug discovery and repurposing for the treatment of COVID-19: A systematic review..2021.1 Bioorganic chemistry 106;;104490-104490	Diseño de estudio
Chakraborty, Debjit and Debnath, Falguni and Biswas, Subrata and Bhatta, Mihir and Ganguly, Suman and Deb, Alok Kumar and Saha, Malay Kumar and Dutta, Shanta. Exploring Repurposing Potential of Existing Drugs in the Management of COVID-19 Epidemic: A Critical Review..2020.8 Journal of clinical medicine research 12;8;463-471	Tipo de publicación
Venkatasubbaiah, Meda and Dwarakanadha Reddy, P and Satyanarayana, Suggala V. Literature-based review of the drugs used for the treatment of COVID-19..2020. Current medicine research and practice 10;3;100-109	Diseño de estudio
Sachdeva, K and Daga, M K and Mawari, G and Karra, V K and Kumar, N and Garg, S. Management and Therapeutic Options for COVID-19: A Review.2020. Journal of Clinical and Diagnostic Research 14;11;OE01-OE08	Diseño de estudio
Wu, Ting and Zuo, Zhihong and Kang, Shuntong and Jiang, Liping and Luo, Xuan and Xia, Zanzhan and Liu, Jing and Xiao, Xiaojuan and Ye, Mao and Deng, Meichun. Multi-organ Dysfunction in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis..2020.7 Aging and disease 11;4;874-894	Tipo de desenlace
Lythgoe, M P and Middleton, P. Ongoing Clinical Trials for the Management of the COVID-19 Pandemic.2020. Trends in Pharmacological Sciences 41;6;363-382	Diseño de estudio
Lu, Chih-Chia and Chen, Mei-Yu and Lee, Wan-Shin and Chang, Yuh-Lih. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far..2020.6 Journal of the Chinese Medical Association : JCMA 83;6;534-536	Diseño de estudio
Zhao, M and Zhang, J and Li, H and Luo, Z and Ye, J and Xu, Y and Wang, Z and Ye, D and Liu, J and Li, D and Wang, M and Wan, J. Recent progress of antiviral therapy for coronavirus disease 2019.2020. European Journal of Pharmacology;;	Diseño de estudio
Konstantinidou, S K and Papanastasiou, I P. Repurposing current therapeutic regimens against SARS-CoV-2 (Review).2020. Experimental and Therapeutic Medicine 20;3;1845-1855	Diseño de estudio



Referencia	Razones de exclusión
Marouf, B H and Dizaye, K.Re-tasking the use of pre-existing medications and potential therapeutic options for coronavirus disease (COVID-19): Systematic review of clinical studies.2020.Drug Discoveries and Therapeutics14;3;109-116	Diseño de estudio
PK, Panda and Bandyopadhyay, A and BC, Singh and Moirangthem, B and Chikara, G and Saha, S and YA, Bahurupi.Safety and efficacy of antiviral combination therapy in symptomatic patients of Covid-19 infection - a randomised controlled trial (SEV-COVID Trial): A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial..2020.Trials21;1;866-866	Diseño de estudio
Liu, Panpan and Huang, Zhijun and Yin, Mingzhu and Liu, Chun and Chen, Xiang and Pan, Pinhua and Kuang, Yehong.Safety and Efficacy of Ixekizumab and Antiviral Treatment for Patients with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a Pilot Randomized Controlled Trial..2020.12Trials21;1;999-999	Diseño de estudio
Ciotti, M and Ciccozzi, M and Terrinoni, A and Jiang, W.-C. and Wang, C.-B. and Bernardini, S.The COVID-19 pandemic.2020.Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences;;45292	Diseño de estudio
Jiang, Hua and Deng, Hongfei and Wang, Y U and Liu, Zhan and Sun, Mingwei and Zhou, Ping and Xia, Qi and Lu, Charles Damien and Zeng, Jun.The possibility of using Lopinave/Litonawe (LPV/r) as treatment for novel coronavirus 2019-nCov pneumonia: a quick systematic review based on earlier coronavirus clinical studies.2020.Chinese Journal of Emergency Medicine29;2;182-186	Tipo de población
Jeong, G U and Song, H and Yoon, G Y and Kim, D and Kwon, Y.- C..Therapeutic Strategies Against COVID-19 and Structural Characterization of SARS-CoV-2: A Review.2020.Frontiers in Microbiology11;;	Diseño de estudio
Stasi, C and Fallani, S and Voller, F and Silvestri, C.Treatment for COVID-19: An overview.2020.European Journal of Pharmacology889;;	Diseño de estudio
Kupferschmidt, K.U.K. megatrial outshines other drug studies.2020.Science369;6500;124-125	Tipo de publicación
Agarwal, Shubham and Agarwal, Sanjeev Kumar.Lopinavir-Ritonavir in SARS-CoV-2 Infection and Drug-Drug Interactions with Cardioactive Medications.2020.Cardiovascular Drugs and Therapy1573-7241;;41640	Tipo de desenlace



Referencia	Razones de exclusión
Alavi Darazam, Ilad and Hatami, Firouze and Rabiei, Mohammad Mahdi and Pourhoseingholi, Mohamad Amin and Moradi, Omid and Shokouhi, Shervin and Hajesmaeili, Mohammad Reza and Shabani, Minoosh and Irvani, Seyed Sina Naghibi. An investigation into the beneficial effects of high-dose interferon beta 1-a, compared to low-dose interferon beta 1-a (the base therapeutic regimen) in moderate to severe COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. 2020.21;;880-880	Tipo de intervención
Alvarez, Jean Claude and Moine, Pierre and Davido, Benjamin and Etting, Isabelle and Annane, Djillali and Larabi, Islam Amine and Simon, Nicolas. Population pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in Covid-19 patients. 2020. European journal of clinical pharmacology 1432-1041;;44440	Diseño del estudio
Antwi-Amoabeng, D. and Kanji, Z. and Ford, B. and Beutler, B. D. and Riddle, M. S. and Siddiqui, F.. Clinical outcomes in COVID-19 patients treated with tocilizumab: An individual patient data systematic review. 2020. Journal of Medical Virology 1096-9071 0146-6615 92;11;2516-2522	Tipo de intervención
Azienda Sanitaria-Universitaria Integrata di, Udine. Blood Ozonization in Patients With SARS-CoV-2 Respiratory Failure. 2020. clinicaltrials.gov;;	Tipo de intervención
Azin, Tahvildari and Mahta, Arbabi and Yeganeh, Farsi and Parnian, Jamshidi and Saba, Hasanzadeh and Tess Moore, Calcagno and Mohammad Javad, Nasiri and Mehdi, Mirsaeidi. Clinical features, Diagnosis, and Treatment of COVID-19: A systematic review of case reports and case series. 2020. medRxiv;;	Diseño del estudio
Beatriz Oda, Plasencia-Garcia and Gonzalo, Rodriguez-Menendez and Maria Isabel, Rico-Rangel and Ana, Rubio-Garcia and Jaime, Torello-Iserte and Benedicto, Crespo-Facorro. Drug-Drug interactions between COVID-19 treatments and antipsychotics drugs: integrated evidence from 4 databases and a systematic review. 2020. medRxiv;;	Tipo de desenlace
Beyls, Christophe and Martin, Nicolas and Hermida, Alexis and Abou-Arab, Osama and Mahjoub, Yazine. Lopinavir-ritonavir treatment for COVID-19 infection in intensive care unit: risk of bradycardia. 2020. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology 1941-3084 13;8;e008798	Tipo de intervención
Centre Hospitalier Universitaire de Saint, Etienne. Chemoprophylaxis of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) in Exposed Healthcare Workers. 2020. clinicaltrials.gov;;	Tipo de intervención



Referencia	Razones de exclusión
ChiCtr.A Multicenter, Randomized, Controlled trial for Recombinant Super-Compound Interferon (rSIFN-co) in the Treatment of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infected Pneumonia.2020.http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000029638;;	Tipo de intervención
ChiCtr.Cancelled due to lack of patient A study for the efficacy of hydroxychloroquine for mild and moderate COVID-19 infectious diseases.2020.http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000029760;;	Tipo de publicación
Ctri.Intravenous Immunoglobulin Therapy in the treatment of Moderate Pneumonia in COVID-19 patients.2020.http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/06/026222;;	Tipo de intervención
Dalili, N. and Dalili, N. and Kashefzadeh, A. and Nafar, M. and Nafar, M. and Poorrezaghali, F. and Poorrezaghali, F. and Firouzan, A. and Firouzan, A. and Samadian, F. and et al..Adding Colchicine to the Antiretroviral Medication - Lopinavir/Ritonavir (Kaletra) in Hospitalized Patients with Non-Severe Covid-19 Pneumonia: a Structured Summary of a Study Protocol for a Randomized Controlled Trial.2020.Trials21;1;	Tipo de publicación
Davis, J. S. and Ferreira, D. and Denholm, J. T. and Tong, S. Y. C..Clinical trials for the prevention and treatment of COVID-19: current state of play.2020.Medical Journal of Australia1326-5377 0025-729X213;2;86-93	Diseño del estudio
Davoudi-Monfared, Effat and Rahmani, Hamid and Khalili, Hossein and Hajiabdolbaghi, Mahboubeh and Salehi, Mohamadreza and Abbasian, Ladan and Kazemzadeh, Hossein and Yekaninejad, Mir Saeed.A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon Î²-1a in Treatment of Severe COVID-19.2020.Antimicrobial agents and chemotherapy64;9;	Tipo de intervención
Eljaaly, K. and Al-Tawfiq, J. A..Crushing lopinavir-ritonavir tablets may decrease the efficacy of therapy in COVID-19 patients.2020.Travel Medicine and Infectious Disease1873-0442 1477-893938;;	Diseño del estudio
Hospital Universitario de, Fuenlabrada.Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of 3 Types of Treatment in Patients With Pneumonia by COVID-19.2020.clinicaltrials.gov;;	Tipo de intervención
Irct20200328046886N.Evaluation of the efficacy and safety of Atazanavir/Ritonavir plus Hydroxychloroquine regimen in patients with moderate COVID-19.2020.http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200328046886N2;;	Tipo de intervención



Referencia	Razones de exclusión
Jomah, S. and Asdaq, S. M. B. and Al-Yamani, M. J..Clinical efficacy of antivirals against novel coronavirus (COVID-19): A review.2020.Journal of Infection and Public Health1876-035X 1876-034113;9;1187-1195	Diseño del estudio
Lin, Shen and Shen, Runnan and He, Jingdong and Li, Xinhao and Guo, Xushun.Molecular modeling evaluation of the binding effect of ritonavir, lopinavir and darunavir to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 proteases.2020.bioRxiv;;	Diseño del estudio
Liu, Fang and Xu, Aifang and Zhang, Yan and Xuan, Weiling and Yan, Tingbo and Pan, Kenv and Yu, Wenyan and Zhang, Jun.Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression.2020.International Journal of Infectious Diseases1201-9712;;	Diseño del estudio
Maciorowski, Dawid and Idrissi, Samir Z. El and Gupta, Yash and Medernach, Brian J. and Burns, Michael B. and Becker, Daniel P. and Durvasula, Ravi and Kempaiah, Prakasha.A review of the preclinical and clinical efficacy of remdesivir, hydroxychloroquine, and lopinavir-ritonavir treatments against COVID-19.2020.SLAS DISCOVERY: Advancing the Science of Drug Discovery2472-555225;10;1108-1122	Diseño del estudio
Mazan, Paula and Lesiak, Aleksandra and Skibińska, Małgorzata and Kamerys, Juliusz and Czajkowski, Rafał, and Owczarek, Witold and Narbutt, Joanna.Maculopapular rash in COVID-19 patient treated with lopinavir/ritonavir.2020.Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii37;3;435	Diseño del estudio
McKee, Dwight L. and Sternberg, Ariane and Stange, Ulrike and Laufer, Stefan and Naujokat, Cord.Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19.2020.Pharmacological Research1043-6618;;104859	Diseño del estudio
Momattin, Hisham and Al-Ali, Anfal Y. and Al-Tawfiq, Jaffar A..A Systematic Review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV).2019.Travel medicine and infectious disease30;;43344	Tipo de población
Najar Nobari, Niloufar and Seirafianpour, Farnoosh and Mashayekhi, Farzaneh and Goodarzi, Azadeh.A systematic review on treatment-related mucocutaneous reactions in COVID-19 patients.2020.Dermatologic therapy;;e14662-e14662	Diseño del estudio
Nct.Bioequivalence Study of Lopinavir/Ritonavir 200/50 mg Film Tablet (World Medicine Ilac, Turkey) Under Fasting Conditions.2020. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04386876 ;;	Diseño del estudio



Referencia	Razones de exclusión
Nct.Treatments for COVID-19: canadian Arm of the SOLIDARITY Trial.2020. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04330690 ;;	Tipo de intervención
Nct.Clinical Trial to Evaluate Efficacy of 3 Types of Treatment in Patients With Pneumonia by COVID-19.2020. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04346147 ;;	Tipo de intervención
Nct.Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy.2020. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04381936 ;;	
Nct.Australasian COVID-19 Trial (ASCOT).2020. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04483960 ;;	Tipo de intervención
Nct.Various Combination of Protease Inhibitors, Oseltamivir, Favipiravir, and Chloroquin for Treatment of COVID19 : a Randomized Control Trial.2020. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04303299 ;;	Tipo de intervención
Nct.Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine and Favipiravir in the Treatment of Mild to Moderate COVID-19.2020. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04411433 ;;	Diseño del estudio
Nct.A Randomized,Open,Controlled Clinical Study to Evaluate the Efficacy of ASC09F and Ritonavir for 2019-nCoV Pneumonia.2020. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04261270 ;;	Tipo de intervención
Sasmi, M. B. and Maria, J. and Praveenlal, K..CURRENT THERAPEUTIC OPTIONS for CORONAVIRUS DISEASE-2019-A PHARMACOLOGICAL REVIEW.2020.Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research2455-3891 0974-244113;8;42-50	Diseño del estudio
Shahid Beheshti University of Medical, Sciences.Evaluation the efficacy and safety of Umifenovir (Arbidol) Administration in comparison with Lopinavir-ritonavir (Kaletra) in COVID-19 patients.2020.Iranian Registry of Clinical Trials;;	Diseño del estudio
Shanghai Changzheng, Hospital.Evaluation Danorevir sodium tablets combined with ritonavir in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19): a randomized, open and controlled trial.2020.Chinese Clinical Trial Registry;;	Tipo de intervención
Stockman, L. J. and Bellamy, R. and Garner, P..SARS: Systematic review of treatment effects.2006.PLoS Medicine3;9;1525-1531	Tipo de población
Teoh, S. L. and Lim, Y. H. and Lai, N. M. and Lee, S. W. H..Directly Acting Antivirals for COVID-19: Where Do We Stand?.2020.Frontiers in Microbiology1664-302X11;;	Tipo de publicación



Referencia	Razones de exclusión
Uzunova, Katya and Filipova, Elena and Pavlova, Velichka and Vekov, Toni. Insights into antiviral mechanisms of remdesivir, lopinavir/ritonavir and chloroquine/hydroxychloroquine affecting the new SARS-CoV-2. 2020. Biomedicine & Pharmacotherapy 0753-3322;;110668	Diseño del estudio

Anexo 5. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Evaluación de riesgo de sesgo de RSL

ROBIS: evaluación del riesgo de sesgos en revisiones sistemáticas

Título de la revisión: Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir in the treatment of COVID-19: A systematic review

Autor principal y año de publicación: Betsy Ann Joseph 2020

Nombre de la persona que aplicó la evaluación: CHCF

Fecha de la evaluación: 09/01/2021

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios

Describa los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:

-La revisión presenta el objetivo de revisar sistemáticamente la literatura clínica que informa el uso de Lopinavir / ritonavir (LPV / r) para el tratamiento de pacientes con enfermedad por Coronavirus 19 (COVID-19) para evaluar la eficacia.

-En la revisión se incluyeron todos los estudios de investigación originales que informaron el uso de LPV / r para el tratamiento de pacientes con COVID-19

-Los resultados incluidos fueron el aclaramiento viral medido por la negatividad de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y / o la mejoría en la



tomografía computarizada (TC) de tórax, la mortalidad y los eventos adversos (EA) (clasificados además en cardíacos, gastrointestinales o respiratorios).

- Se revisaron solamente estudios en Inglés.

-Se excluyeron los estudios in vitro y en animales, las revisiones, los informes de casos, los artículos de investigación de solo resúmenes, los estudios de un solo brazo (sin grupo de comparación) y los artículos no escritos en inglés.

-Los estudios recuperados fueron seleccionados de forma independiente por al menos dos autores para su inclusión-exclusión.

-Se definió fechas de publicaciones de mayo a julio 2020.

Página 2 -3. Se presenta prisma.

1.1 ¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos?

Probablemente si

1.2 ¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión?

Probablemente si

1.3 ¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades?

Probablemente no

1.4 ¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)?

Si

1.5 ¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)?

Si

Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios

Alto

Justificación para la preocupación:

Es claro el objetivo y los criterios de elegibilidad que presenta la revisión, sin embargo como no se cuenta con el protocolo alguna información no es posible precisarla, como la pregunta planteada. Sin embargo los resultados presentados de los diferentes estudios muestran un foco claro en el objetivo de la revisión.



Dominio 2: identificación y selección de los estudios

Describe los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):

Los autores buscaron sistemáticamente en las bases de datos PubMed y MedRxiv, en web of Science, y Scopus base date, estudios que describieran el tratamiento de pacientes con COVID-19 utilizando LPV / r en comparación con otras terapias. Usaron los términos '(lopinavir / ritonavir) Y (aleatorizado O ensayo O observacional O comparativo O mortalidad O PCR O adverso) Y (COVID-19) '. Para medRxiv base de datos, utilizaron 'lopinavir / ritonavir COVID-19' como búsqueda cuerda. Se excluyeron los artículos si eran informes de casos, editoriales de opinión, estudios preclínicos, estudios de un solo brazo, no escritos en inglés, no relevantes para el tema o publicados antes de mayo de 2020. (página 3).

Revisaron las bibliografías de los estudios incluidos para recuperar los estudios relevantes que no se encontraron durante la búsqueda inicial en la base de datos electrónica y se estableció contacto con expertos en el campo para obtener artículos relevantes.

Los estudios recuperados fueron de forma independiente examinados por al menos dos autores para la inclusión-exclusión.

Se seleccionaron 3 ensayos controlados aleatorios, 3 ensayos abiertos y 10 estudios observacionales. Se presenta Prisma.

2.1 ¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados?

Probablemente si

2.2 ¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes?

Si

2.3 ¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles como fue posible?

Si

2.4 ¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma?

Si

2.5 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios?

Si

Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios

Alto

Justificación para la preocupación:



No se evidencia protocolo previo para la revisión sistemática, no se describen las restricciones de los artículos.

Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios

Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:

Dos autores extrajeron los datos y dos autores verificaron su exactitud de forma independiente. Página 3.

Cuando estaban disponibles, se recopilaron las características básicas, incluida la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), la raza y las comorbilidades, como hipertensión, tabaquismo, alcoholismo, enfermedad de las arterias coronarias (EAC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e hiperlipidemia. Además, se recopiló información relacionada con la intervención, como la dosis y el régimen, el período de seguimiento y los medicamentos concomitantes. Los resultados incluidos fueron el aclaramiento viral medido por la negatividad de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y / o la mejoría en la tomografía computarizada (TC) de tórax, la mortalidad y los eventos adversos (EA) (clasificados además en cardíacos, gastrointestinales o respiratorios). Tablas 1 a la 4.

Los datos extraídos fueron número de participantes, edad media de ellos, frecuencia por sexo, clasificación de gravedad del COVID, medicamento en cada brazo, dosis y régimen, duración del seguimiento, Días hasta la negatividad de RT-PCR, Mejora de la TC de tórax, mortalidad, eventos adversos.

Los datos se presentan como media (DE); mediana [IQR]; n / N (%).

Tablas 1 a la 4.

No se presenta como hicieron la evaluación de riesgo de sesgo

3.1 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos?

Probablemente si

3.2 ¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados?

Si Tabla 1, 2, 3 y 4 las cuales describen las características de los estudios y los agrupa por tipo de estudio y registra los resultados en cada uno.

3.3 ¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis?

Si

3.4 ¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados?

No



3.5 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos?
No

Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios

Alto

Justificación para la preocupación: Aunque hay una muy buena presentación de los resultados de cada estudio no se informa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales.

Dominio 4: síntesis y resultados

Describa los métodos para la síntesis:

4.1 ¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería?

Probablemente si

4.2 ¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas?

Probablemente si

4.3 ¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos?

Probablemente si

4.4 ¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis?

Si

4.5 ¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)?

No

4.6 ¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis?

No

Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados

Alto



Justificación para la preocupación: La información de la síntesis de resultados, no hay evidencia sólida presentada por gráfico, ni se realizó análisis de sensibilidad, no se evidencia evaluación de riesgo de sesgo de estudios primarios.

En la discusión los autores refieren que debido a la naturaleza heterogénea de los grupos de comparación, no fue posible realizar un metaanálisis de los datos para ofrecer conclusiones estadísticas con respecto al beneficio clínico de LPV / r.

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
1. Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Alto	No se evidencia protocolo previo para la revisión sistemática, no se describen las restricciones de los artículos.
2. Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios.	Alto	La búsqueda no incluyó suficiente base de datos, embase, cochrane central, sin búsqueda de literatura gris, excluyeron artículos escritos diferente en inglés.
3. Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Alto	No se evidencia evaluación de los riesgo de sesgos, no hay descripción para minimizar el riesgo de sesgos presentados para la evaluación.



4. Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Alto	No ha descripción sólida de los resultados mediante análisis de sensibilidad o subgrupos, además sin descripción de los riesgos de sesgos.
---	------	--

Riesgo de sesgos en la revisión
Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:
<p>A. ¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4? Probablemente no</p> <p>B. ¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión? Probablemente si</p> <p>C. ¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística? Probablemente si</p>
<p>Riesgo de sesgos en la revisión</p> <p>Alto</p> <p>Justificación para el riesgo:</p> <p>No hay información para emitir un juicio sobre el riesgo de sesgo de los estudios individuales</p> <p>La búsqueda no incluyó suficiente base de datos, embase, cochrane central, sin búsqueda de literatura gris, excluyeron artículos escritos diferente en inglés.</p>

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.



Título de la revisión: Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir for

Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis

Autor principal y año de publicación: Saad Alhumaid 2020

Nombre de la persona que aplicó la evaluación: CHCF

Fecha de la evaluación: 09/01/2021

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios

Describa los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:

-La revisión presenta sus objetivos de manera clara, que son evaluar la eficacia y seguridad de LPV / RTV en pacientes con COVID-19 en investigaciones publicadas y muestra enfoque de la revisión en el tratamiento con LPV / RTV en pacientes con COVID-19. El resultado primario fue la eficacia de LPV / RTV en pacientes con COVID-19. El resultado secundario fueron los eventos adversos asociados con su uso de LPV / RTV. Los desenlaces medidos fueron claros; Duración de la estancia hospitalaria, Riesgo de progresión a mecánica invasiva,

Curación virológica: dada como 7 días después de inicio del tratamiento, entendida como prueba de PCR negativa. Curación clínica: tiempo hasta la normalización de la temperatura corporal y tiempo hasta el alivio de la tos, progresión radiológica, mortalidad y seguridad.

Se eligieron artículos completos revisados por pares, estudios de cohortes observacionales y ensayos clínicos fácilmente accesibles.

Se excluyó cualquier artículo de investigación que no incluyera datos sobre el uso de lopinavir / ritonavir, que no incluyó control grupo de pacientes, o que informó el uso combinado de lopinavir / ritonavir con otros medicamentos antivirales. También se excluyó estudios de lopinavir / ritonavir en combinación con hidroxiclороquina, dada la falta de un beneficio claro y el potencial de toxicidad.

Los tipos de artículos que fueron excluidos incluyeron artículos duplicados, editoriales, revisiones, informes de casos, y cartas a los editores.

Se escogieron los artículos publicados desde el 1 de diciembre de 2019 hasta el 20 de noviembre de 2020.

1.1 ¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos?



Si

1.2 ¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión?

Probablemente si

1.3 ¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades?

Probablemente si

1.4 ¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)?

Probablemente si

1.5 ¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)?

Probablemente si

Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios

Bajo

Justificación para la preocupación:

La revisión presenta sus objetivos de manera clara, que son evaluar la eficacia y seguridad de LPV / RTV en pacientes con COVID-19

Se eligieron artículos completos revisados por pares, estudios de cohortes observacionales y ensayos clínicos fácilmente accesibles.

Se excluyó cualquier artículo de investigación que no incluyera datos sobre el uso de lopinavir / ritonavir

Son claros los criterios de elegibilidad que presenta la revisión, sin embargo, como no se cuenta con el protocolo alguna información no es posible precisarla, como los criterios de elegibilidad preestablecidos y si estos fueron apropiados para la pregunta de la revisión, no reporta la restricción de idioma, lo que hace suponer que es cualquier idioma.

Dominio 2: identificación y selección de los estudios

Describe los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):



Se hizo revisión en 8 bases de datos electrónicas (PubMed, CINAHL, Embase, medRxiv, Proquest, biblioteca en línea Wiley, Medline, y Naturaleza) Se incluyeron 14 artículos que comprendían 9036 pacientes ; y ocho de estos se incluyeron para el metanálisis.

Las palabras clave de búsqueda incluyeron 2019-nCoV, nuevo coronavirus 2019, COVID-19, enfermedad por coronavirus 2019, SARS-COV-2, lopinavir, ritonavir, combinación, kaletra, tratamiento, eficacia, ensayo clínico, cohorte, retrospectiva y prospectiva.

Dos revisores (SA y MT) examinaron de forma independiente los títulos con resúmenes utilizando los criterios definidos. Para los artículos relevantes, se obtuvieron los textos completos para una evaluación adicional. Desacuerdos entre los dos revisores después de la selección del texto completo fueron conciliados por consenso por un tercer revisor.

Las inclusiones y exclusiones se registraron siguiendo las pautas PRISMA presentadas en forma de un diagrama de flujo PRISMA.

Después de la selección de texto completo se excluyeron 18 artículos (razones: revisión = 5, estudio sin datos relativos = 6, uso de LPV / RTV datos no disponibles = 2, ningún paciente de control en el estudio = 1, uso combinado de LPV / RTV con otras terapias antivirales / datos de otros medicamentos = 2, sin datos extraíbles = 2). Los detalles de los estudios son presentados en la Tabla 1.

2.1 ¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados?

Probablemente si

2.2 ¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes?

Probablemente no

2.3 ¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles como fue posible?

Si

2.4 ¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma?

Si

2.5 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios?

Si

Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios

Bajo

Justificación para la preocupación:

Poca preocupación, se realizaron revisiones por duplicado, se considera una búsqueda sensible, aunque no se reporta los idiomas permitidos en las publicaciones. Las estrategias de búsqueda incluían términos libres y fue amplia las bases de datos revisadas.



Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios

Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:

Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:

Los artículos se clasificaron como ensayos clínicos o estudios de cohortes. Se extrajeron los siguientes datos de los estudios seleccionados: autores; año de publicación; lugar de estudio; diseño y entorno del estudio; tamaño de la muestra, edad y sexo; detalles de las terapias de intervención y control, datos sobre los eventos adversos y los resultados del tratamiento; tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento; evaluación del riesgo de sesgo del estudio; y comentarios sobre hallazgos notables.

La evaluación de la calidad de los estudios se realizó sobre la base del riesgo de sesgo Cochrane, herramienta (RoB 2.0) para estudios controlados aleatorios. El riesgo de sesgo en estudios no aleatorios, con la herramienta de intervenciones (ROBINS-I), y se usó la Escala de Newcastle Ottawa para estudios de cohortes observacionales.

Se aplicaron listas de verificación de evaluación crítica apropiadas a cada diseño de estudio y fueron controlados por un tercer miembro del equipo. Tres investigadores (SA, MT y AA) evaluaron por separado la posibilidad de sesgo utilizando estas herramientas. El sesgo de publicación no se evaluó mediante el gráfico de embudo, ya que solo hubo tres estudios que se incluyeron en la parte de metaanálisis del estudio.

La heterogeneidad estadística se evaluó mediante la prueba de la χ^2 y la estadística I^2 . Un valor I^2 de 0 a <40% no se consideró significativo, 30% a 60% se consideró heterogeneidad moderada, 50% a 90% se consideró heterogeneidad sustancial y del 75% al 100% se consideró heterogeneidad significativa.

3.1 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos?

Probablemente si

3.2 ¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados?

Si

3.3 ¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis?

Probablemente si

3.4 ¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados?

Si

3.5 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos?

Si



Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios

Bajo

Justificación para la preocupación:

Es clara la información de recolección de la información y de evaluación de los estudios, la cual se describió anteriormente y la evaluación es realizada por 3 investigadores.

Dominio 4: síntesis y resultados

Describa los métodos para la síntesis:

Debido a que todos los datos eran datos continuos y dicotómicos, el odds ratio (OR) o la diferencia de media se utilizaron para estimar, junto con un intervalo de confianza (IC) del 95%. En ausencia de heterogeneidad clínica significativa, se realizó el metaanálisis con el método de Mantel Hazel método de varianza inversa para datos dicotómicos y datos continuos, respectivamente. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios, que produce IC más amplios que un modelo de efectos fijos. Review Manager (Versión 5.3, Oxford, Reino Unido; The Cochrane Collaboration, 2014) se utilizó para realizar todos los análisis estadísticos y generar diagramas de bosque.

4.1 ¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería?

Si

4.2 ¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas?

Si

4.3 ¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos?

Si

4.4 ¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis?

Si

4.5 ¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)?

Probablemente si

4.6 ¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis?

Si

Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados

Bajo



Justificación para la preocupación: Se analizó la heterogeneidad y los sesgos en los estudios primarios con las herramientas apropiadas.

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
1. Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Bajo	<p>La revisión presenta sus objetivos de manera clara, que son evaluar la eficacia y seguridad de LPV / RTV en pacientes con COVID-19</p> <p>Se eligieron artículos completos revisados por pares, estudios de cohortes observacionales y ensayos clínicos fácilmente accesibles.</p> <p>Se excluyó cualquier artículo de investigación que no incluyera datos sobre el uso de lopinavir / ritonavir</p> <p>Son claros los criterios de elegibilidad que presenta la revisión, sin embargo, como no se cuenta con el protocolo alguna información no es posible precizarla, como los criterios de elegibilidad preestablecidos y si estos fueron apropiados para la pregunta de la revisión, no reporta la restricción de</p>



		idioma, lo que hace suponer que es cualquier idioma.
2. Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios. No	Bajo	Poca preocupación, se realizaron revisiones por duplicado, se considera una búsqueda sensible, aunque no se reporta los idiomas permitidos en las publicaciones. Las estrategias de búsqueda incluían términos libres y fue amplia las bases de datos revisadas.
3. Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Bajo	<p>Es clara la información de recolección de la información y de evaluación de los estudios, la cual se describió anteriormente y la evaluación es realizada por 3 investigadores</p> <p>La evaluación de la calidad de los estudios se realizó sobre la base del riesgo de sesgo Cochrane, herramienta (RoB 2.0) para estudios controlados aleatorios. El riesgo de sesgo en estudios no aleatorios, con la herramienta de intervenciones (ROBINS-I), y se usó la Escala de Newcastle Ottawa para estudios de cohortes observacionales</p>
4. Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Bajo	Se utilizó un modelo de efectos aleatorios, que produce IC más amplios que un modelo de efectos fijos. Review Manager (Versión 5.3, Oxford, Reino Unido; The Cochrane Collaboration, 2014) se utilizó para realizar todos los análisis estadísticos y



		generar diagramas de bosque
--	--	--------------------------------

Riesgo de sesgos en la revisión

Describa si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:

- D. ¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4?
Si
- E. ¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión?
Si
- F. ¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística?
Si

Riesgo de sesgos en la revisión

Bajo

Justificación para el riesgo:

La revisión presenta un objetivo claro y enfocado. Los criterios de elegibilidad de los estudios primarios presentados en la revisión son claros y las restricciones son pertinentes, excepto que se indica el idioma de inclusión. Son claras las metodologías usadas para evaluar los sesgos en los estudios primarios así como la heterogeneidad

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

ROBIS: evaluación del riesgo de sesgos en revisiones sistemáticas



Título de la revisión: Lopinavir/ritonavir for COVID-19: A living systematic review

Autor principal y año de publicación: Francisca Verdugo-Paiva 2020

Nombre de la persona que aplicó la evaluación: CHCF

Fecha de la evaluación: 09/01/2021

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios

Describa los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:

- 1.1 ¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos?
Si
- 1.2 ¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión?
Si
- 1.3 ¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades?
Si
- 1.4 ¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)?
Si
- 1.5 ¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)?
Si

Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios

Bajo

Justificación para la preocupación: Se evidencia protocolo previamente registrado a priori, en los documentos anexos. El protocolo presenta los objetivos y metodologías de síntesis de pruebas múltiples. En el protocolo se planteó el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de lopinavir / ritonavir (lopinavir / r) para el tratamiento de pacientes con COVID-19. , se establecieron criterios de elegibilidad para la población, esta publicación proporciona información de los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios incluidos en la página 6, así mismo contiene el anexo 3, que presenta



de manera detallada la descripción de los estudios incluidos y los excluidos, así como las razones de exclusión. No hubo restricciones en la búsqueda.

Dominio 2: identificación y selección de los estudios

Describa los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):

- 2.1 ¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados?
Si
- 2.2 ¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes?
Si
- 2.3 ¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles cómo fue posible?
Si
- 2.4 ¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma?
Si
- 2.5 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios?
Si

Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios

Bajo

Justificación para la preocupación: Se realizaron revisiones por duplicado, se considera una búsqueda sensible, que incluyó los términos necesarios para dar amplitud, todos los idiomas y los rangos de fechas apropiados según la presentación de la enfermedad a nivel mundial. Las estrategias de búsqueda incluían términos libres y fue amplia las bases de datos revisadas. Además, se usaron estrategias para identificar los artículos que podrían haberse perdido en las búsquedas electrónicas.



Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios

Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:

- 3.1 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos?
Si
- 3.2 ¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados?
Si
- 3.3 ¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis?
Si
- 3.4 ¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados?
Si
- 3.5 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos?
Si

Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios

Bajo

Justificación para la preocupación: Es clara la información de recolección de los datos y de evaluación de los estudios, los cuales se presentan en tablas y figuras y con descripción en los resultados. La extracción de datos es realizada por dos revisores y la evaluación de sesgo es realizada por dos investigadores, los cuales evaluaron de forma independiente a los estudios incluidos. Para cualquier discrepancia, el problema se resolvió después de consultar con un tercer investigador.

El riesgo de sesgo para cada ensayo aleatorio se evaluó mediante el uso de la herramienta "Riesgo de sesgo" (RoB 2.0) y la certeza de la evidencia para todos los resultados se valora utilizando la metodología del grupo de trabajo Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE Working Group)

Dominio 4: síntesis y resultados

Describa los métodos para la síntesis:

- 4.1 ¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería?



- Si
- 4.2 ¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas?
- Si
- 4.3 ¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos?
- Si
- 4.4 ¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis?
- Si
- 4.5 ¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)?
- Si
- 4.6 ¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis?
- Probablemente si

Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados

Bajo

Justificación para la preocupación:

Realizaron metanálisis mediante modelos de efectos aleatorios y evaluaron la certeza general de la evidencia mediante el enfoque GRADE. Se presentan los resultados de todos los estudios según los desenlaces de interés y usando las medidas apropiadas según la naturaleza de la variable. Se incluyeron los resultados establecidos, los estudios primarios son relevantes para los desenlaces. Se realizó un análisis de subgrupos según la definición de infección grave por COVID-19. En caso de que hubiese diferencias significativas entre subgrupos (prueba de interacción <0.05), se informaron por subgrupos.

Se realizó un análisis de sensibilidad que excluyó los estudios con alto riesgo de sesgo y, si se utilizan estudios no aleatorios, se excluyeron los estudios que no informaron estimaciones ajustadas.

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
---------	--------------	------------------------------------



1. Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Bajo	Se evidencia protocolo previamente registrado a priori, en los documentos anexos, se establecieron criterios de elegibilidad para la población, no hubo restricciones en la búsqueda.
2. Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios.	Bajo	Se incluyeron base de datos, principales, cochrane central, Medline, Embase, adicional búsqueda en bases de datos reportes relevantes, adicional una adecuada estrategia de búsqueda.
3. Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Bajo	<p>Se evidencia caracterización de los recursos, con recolección de los estudios, se realizaron evaluación de riesgo de sesgos, así como la minimizar el riesgo de sesgo.</p> <p>El riesgo de sesgo para cada ensayo aleatorio se evaluó mediante el uso de la herramienta "Riesgo de sesgo" (RoB 2.0) y la certeza de la evidencia para todos los resultados se valora utilizando la metodología del grupo de trabajo Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE Working Group)</p>
4. Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Bajo	<p>Se incluyeron los resultados establecidos, los estudios primarios son relevantes para los desenlaces.</p> <p>Se realizó un análisis de subgrupos según la definición de infección grave por COVID-19</p>



		<p>En caso de que hubiese diferencias significativas entre subgrupos (prueba de interacción <0.05), se informaron por subgrupos.</p> <p>Se realizó un análisis de sensibilidad que excluyó los estudios con alto riesgo de sesgo y, si se utilizan estudios no aleatorios, se excluyeron los estudios que no informaron estimaciones ajustadas.</p>
--	--	---

Riesgo de sesgos en la revisión
Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:
<p>G. ¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4? Si</p> <p>H. ¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión? Si</p> <p>I. ¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística? Si</p>
<p>Riesgo de sesgos en la revisión</p> <p>Bajo</p> <p>Justificación para el riesgo:</p> <p>La revisión presenta un objetivo claro y enfocado. Los criterios de elegibilidad de los estudios primarios presentados en la revisión son claros y las restricciones son pertinentes, siendo amplio en cuanto a idioma. Son claras las metodologías usadas para evaluar los sesgos en los estudios primarios, así como la heterogeneidad. La síntesis de la información permite conocer los resultados de todos los estudios respecto a los desenlaces evaluados y además los resultados de los datos a los que se les realizó metaanálisis.</p>



Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

ROBIS: evaluación del riesgo de sesgos en revisiones sistemáticas

Título de la revisión: Safety and efficacy of lopinavir/ritonavir combination in COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis

Autor principal y año de publicación: Anusuya Bhattacharyya 2020

Nombre de la persona que aplicó la evaluación: CHCF

Fecha de la evaluación: 09/01/2021

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios

Describa los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:

- 1.1 ¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos?
Probablemente no
- 1.2 ¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión?
Probablemente si
- 1.3 ¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades?
Si
- 1.4 ¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)?
Probablemente si
- 1.5 ¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)?
Si

Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios



Alto

Justificación para la preocupación: Son claros los criterios de elegibilidad que presenta la revisión, sin embargo, como no se cuenta con el protocolo alguna información no es posible precisarla, como los criterios de elegibilidad preestablecidos y si estos fueron apropiados para la pregunta de la revisión, no reporta si existían criterios de elegibilidad según tamaño de muestra de los estudios.

Dominio 2: identificación y selección de los estudios

Describe los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):

2.1 ¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados?

Si

2.2 ¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes?

No

2.3 ¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles como fue posible?

No

2.4 ¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma?

Probablemente si

2.5 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios?

Si

Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios

Alto

Justificación para la preocupación: No se realizaron búsqueda adicionales en literatura gris, adicionalmente, no hay una estrategia de búsqueda adecuada. además de los términos. Se realizaron revisiones por duplicado, incluyó todos los idiomas y los rangos de fechas apropiados según la presentación de la enfermedad a nivel mundial. Fue amplia las bases de datos revisadas.



Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios

Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:

- 3.1 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos?
Si
- 3.2 ¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados?
Si
- 3.3 ¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis?
Probablemente no
- 3.4 ¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados?
Si
- 3.5 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos?
Si

Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios

Bajo

Justificación para la preocupación: Es clara la información de recolección de los datos y de evaluación de los estudios, la cual se describió anteriormente. La extracción de datos es realizada por dos revisores y la evaluación de sesgo es realizada por tres investigadores, los cuales evaluaron de forma independiente para los ensayos clínicos aleatorizados, el riesgo de sesgo (ROB) se evaluó de acuerdo con la "herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para estudios de control aleatorios" y para los estudios observacionales, se utilizó la "Escala de Newcastle Ottawa". Para cualquier discrepancia, el problema se resolvió después de consultar con un cuarto investigador.

Dominio 4: síntesis y resultados

Describa los métodos para la síntesis:

- 4.1 ¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería?
No
- 4.2 ¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas?



No
4.3 ¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos?
No
4.4 ¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis?
Si
4.5 ¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)?
No
4.6 ¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis?
No

Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados
Alto
Justificación para la preocupación: No se realizó análisis de sensibilidad, no hay forma de identificar los resultados acordes al protocolo, además de la metodología de los resultados que se incluyeron, los estudios seleccionados fueron observacionales. Realizaron medidas combinadas a pesar de las diferencias en los diseños de los estudios; los sesgos en los estudios primarios fueron altos.

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
1. Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Alto	No hay protocolo previo para establecimiento de los criterios de inclusión, no hay una metodología a priori, así como los criterios de elegibilidad, además de las restricciones, así como los desenlaces.



2. Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios.	Alto	No se realizaron búsqueda adicionales como literatura gris, adicional no hay una estrategia de búsqueda adecuada. además de los términos.
3. Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Bajo	<p>Se realizó recolección de información por medio de 2 autores, además se presentaron las características en la tabla de los estudios, de igual forma realizaron la evaluación de riesgo de sesgos.</p> <p>Para los ensayos clínicos aleatorizados, el riesgo de sesgo (ROB) se evaluó de acuerdo con la "herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para estudios de control aleatorios" y para los estudios observacionales, se utilizó la "Escala de Newcastle Ottawa"</p>
4. Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Alto	No se realizó análisis de sensibilidad, no hay forma de identificar los resultados acordes al protocolo, además de la metodología de los resultados que se incluyeron, los estudios seleccionados fueron observacionales. La mayoría de los artículos, se realizaron estudios de heterogeneidad, los sesgos en los estudios primarios fueron altos.



Riesgo de sesgos en la revisión

Describa si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:

- J. ¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4?
Si
- K. ¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión?
No
- L. ¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística?
No

Riesgo de sesgos en la revisión

Alto

Justificación para el riesgo:

No se cuenta con protocolo, no hay suficiente información sobre estrategias de búsqueda. No se realizó análisis de sensibilidad, no hay forma de identificar los resultados acordes al protocolo, además de la metodología de los resultados que se incluyeron, los estudios seleccionados fueron observacionales. Realizaron medidas combinadas a pesar de las diferencias en los diseños de los estudios.

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.



Riesgo global	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones
---------------	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------

Lopinavir–ritonavir, ribavirina e interferón comparado con lopinavir–ritonavir

Dominio	Hung 2020(35)				
Desenlace medido (nombre de desenlace)	Aclaramiento viral: resultado negativo de RT-PCR para SARS-CoV-2 en un sistema nasofaríngeo muestra de hisopo.	Duración estancia hospitalaria	Mortalidad a los 30 días	Mejoría clínica: tiempo hasta la resolución de los síntomas escala NEWS	Eventos adversos
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Bajo	Algunas preocupaciones	Bajo	Algunas consideraciones	Bajo
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
(4) sesgo en la medición del resultado.	Bajo	Algunas preocupaciones	Bajo	Alto	Alto



(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Riesgo global	Bajo	Algunas preocupaciones	Bajo	Alto	Alto

Lopinavir–ritonavir comparado con cuidado estándar

Dominio	Horby, 2020 RECOVERY(27)			
Desenlace medido (nombre de desenlace)	Mortalidad (28 días a 6 meses)	Duración de la estancia hospitalaria	Progresión a ventilación mecánica: uso de Ventilador	Eventos adversos serios
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
(4) sesgo en la medición del resultado.	Bajo	Algunas preocupaciones	Bajo	Bajo
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Riesgo global	Bajo	Algunas preocupaciones	Bajo	Bajo



Grupo A: Tratamiento estándar más lopinavir (200 mg) /ritonavir (50 mg) (oral, cada 12 h, cada vez 2 comprimidos de cada uno, tomándose durante 7-14 días). Grupo B: Tratamiento estándar más un régimen arbidol (100 mg) (oral, cada 12 h, 200 mg cada vez, durante 7-14 días). Grupo C tratamiento Estándar

Dominio	Yueping, 2020(36)	
Desenlace medido (nombre de desenlace)	Aclaramiento viral: conversión positiva a negativa de Ácido nucleico del SARS-CoV-2 desde el inicio del tratamiento hasta el día 21	Eventos adversos
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Bajo	Bajo
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Bajo	Bajo
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	Bajo
(4) sesgo en la medición del resultado.	Bajo	Bajo
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones
Riesgo global	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones



Lopinavir–ritonavir comparado con cuidado estándar

Dominio	Pan H, 2020 Solidarity(37)	
Desenlace medido (nombre de desenlace)	Mortalidad a los 28 días	Progresión a ventilación mecánica; inicio de la ventilación mecánica
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Bajo	Bajo
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Bajo	Bajo
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	Bajo
(4) sesgo en la medición del resultado.	Bajo	Bajo
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Bajo	Bajo
Riesgo global	Bajo	Bajo

Cloroquina vs. lopinavir/ritonavir



Dominio	Huang, 2020(38)		
Desenlace medido (nombre de desenlace)	Aclaramiento viral	Egreso hospitalario	Eventos adversos
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Alto	Alto	Alto
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Alto	Alto	Alto
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	Bajo	Bajo
(4) sesgo en la medición del resultado.	Bajo	Alto	Alto
(5) sesgo en la selección del resultado informado.		Bajo	Bajo
Riesgo global	Alto	Alto	Alto



ROBINS - I: Evaluación del riesgo de sesgos de estudios no aleatorizados de intervenciones , Cai, 2020 (25)

Sesgo debido a confusión	
1.1. ¿Existe potencial efecto de confusión en la estimación del efecto de la intervención en este estudio? Si N / PN a 1,1: el estudio se puede considerar que tiene un bajo riesgo de sesgo debido a la confusión y no más preguntas se necesitan para ser considerados?	Si
Si respondió SI/PROBABLEMENTE SI en 1.1: determine si hay necesidad de evaluar confusión que varía en el tiempo:	
1.2. ¿El análisis se basó en dividir el tiempo de seguimiento de los participantes según la intervención recibida? Si N / PN, responda a las preguntas relacionadas con la confusión de la línea de base (1.4 a 1.6) Si Y / PY, pase a la pregunta 1.3?	No
1.3. ¿Los cambios o interrupciones de la intervención probablemente estarían relacionadas con factores pronósticos del resultado? Si N / PN, responda a las preguntas relacionadas con la confusión de la línea de base (1.4 a 1.6) Si Y / PY, responde a las preguntas relacionadas tanto con la confusión inicial como con la confusión que varía en el tiempo (1.7 y 1.8)	Probablemente si
Preguntas relacionadas con confusión en la línea de base	
1.4. ¿Utilizaron los autores un método de análisis apropiado que controlaba todos los dominios de confusión importantes?	Si
1.5. Si Y / PY a 1,4: ¿Los dominios de la confusión fueron controlados por estrategias válidas y replicables por las variables disponibles en este estudio?	Si
1.6. ¿Los autores controlaron las variables posteriores a la intervención que podrían haber sido afectadas por la intervención?	Si
Preguntas relacionadas con confusión en la línea de base y confusión que varía en el tiempo	
1.7. ¿Utilizaron los autores un método de análisis apropiado que controlaba todos los dominios de confusión importantes y los factores de confusión variables en el tiempo?	Si
1.8. Si Y / PY a 1,7: ¿Los dominios de confusión fueron controlados por estrategias de medición válidas y replicables por las variables disponibles en este estudio??	Si
Juicio de riesgo de sesgo	Bajo
Opcional: ¿Cuál es la dirección prevista del sesgo debido a la confusión?	Elija un elemento.
Sesgo en la selección de los participantes en el estudio	



2.1. ¿La selección de los participantes en el estudio (o en el análisis) se basó en las características de los participantes observadas después del inicio de la intervención? Si N / PN a 2.1: vaya a 2.4?	No
2.2. Si Y / PY a 2.1: ¿Las variables post-intervención que influyeron en la selección probablemente estarían asociadas con la intervención??	Elija un elemento.
2.3. ¿Las variables post-intervención que influyeron en la selección probablemente estarían influenciadas por el resultado o una causa del resultado??	Si
2.4. ¿El inicio del seguimiento y el inicio de la intervención coinciden para la mayoría de los participantes?	Probablemente no
2.5. Si Y / PY a 2.2 y 2.3, o N / PN a 2.4: ¿Se usaron técnicas de ajuste que probablemente corregirían la presencia de sesgos de selección?	No
Juicio de riesgo de sesgo	Crítico
Opcional: ¿Cuál es la dirección predicha del sesgo debido a la selección de los participantes en el estudio?	Elija un elemento.
Sesgo en la clasificación de las intervenciones	
3.1. ¿Se definieron claramente los grupos de intervención?	Si
3.2. ¿La información utilizada para definir grupos de intervención se registró al inicio de la intervención?	Si
3.3. ¿Podría la clasificación del estado de intervención haber sido afectada por el conocimiento del resultado o riesgo del resultado?	Si
Juicio de riesgo de sesgo	Moderado
Opcional: ¿Cuál es la dirección prevista del sesgo debido a la clasificación de las intervenciones?	Elija un elemento.
Sesgos debido a desviaciones de las intervenciones propuestas	
Si su objetivo para este estudio es evaluar el efecto de la asignación de la intervención, responda las preguntas 4.1 y 4.2	
4.1. ¿Hubo desviaciones de la intervención prevista más allá de lo que se esperaría en la práctica habitual??	No
4.2. Si Y / PY a 4.1: ¿Fueron estas desviaciones de la intervención deseada desequilibradas entre los grupos y probablemente afectaron el resultado?	Elija un elemento.
Si su objetivo para este estudio es evaluar el efecto de iniciar y adherirse a la intervención, responda las preguntas 4.3 a 4.6	
4.3. ¿Hubo co-intervenciones importantes equilibradas entre los grupos de intervención??	Elija un elemento.
4.4. ¿Se implementó la intervención con éxito para la mayoría de los participantes?	Elija un elemento.
4.5. ¿Los participantes del estudio se han adherido al régimen de intervención asignado?	Elija un elemento.
4.6. Si N / PN a 4,3, 4,4 o 4,5: ¿Se utilizó un análisis apropiado para estimar el efecto del inicio y la adherencia a la intervención?	Elija un elemento.



Juicio de riesgo de sesgo	Bajo
Opcional: ¿Cuál es la dirección predicha del sesgo debido a las desviaciones de las intervenciones previstas?	Elija un elemento.
Sesgo debido a datos perdidos	
5.1. ¿Se disponía de datos sobre los resultados para todos o casi todos los participantes?	Si
5.2. ¿Se excluyeron los participantes por falta de datos sobre el estado de intervención?	No
5.3. ¿Se excluyeron los participantes debido a la falta de datos sobre otras variables necesarias para el análisis?	No
5.4. Si PN / N a 5.1, o Y / PY a 5.2 o 5.3: ¿La proporción de participantes y las razones para la falta de datos son similares a través de las intervenciones?	Elija un elemento.
5.5. Si PN / N a 5.1 o Y / PY a 5.2 o 5.3: ¿Hay evidencia de que los resultados fueran robustos a la presencia de datos faltantes?	Elija un elemento.
Juicio de riesgo de sesgo	Bajo
Opcional: ¿Cuál es la dirección prevista del sesgo debido a la falta de datos?	Elija un elemento.
Sesgo en la medición de los desenlaces	
6.1. ¿Podría la medición de los resultados haber sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida??	Probablemente si
6.2. ¿Los evaluadores de resultados eran conscientes de la intervención recibida por los participantes del estudio??	Si
6.3. ¿Fueron comparables los métodos de evaluación de resultados entre los grupos de intervención?	Si
6.4. ¿Hubo algún error sistemático en la medición del resultado relacionado con la intervención recibida?	No
Juicio de riesgo de sesgo	Moderado
Opcional: ¿Cuál es la dirección prevista del sesgo debido a la medición de los resultados?	Elija un elemento.
Sesgo en la selección de los resultados reportados	
Es probable que la estimación del efecto notificado sea seleccionada, sobre la base de los resultados obtenidos, a partir de:	No
7.1. ¿...medidas de resultados múltiples dentro del dominio de resultados?	
7.2. ¿... análisis múltiples de la relación intervención-resultado?	No
7.3. ¿... diferentes subgrupos??	No
Juicio de riesgo de sesgo	Bajo
Opcional: ¿Cuál es la dirección predicha de sesgo debido a la selección del resultado reportado?	Elija un elemento.
Sesgo global	
Juicio de riesgo de sesgo	Crítico
Opcional: ¿Cuál es la dirección prevista global del sesgo para este resultado?	Elija un elemento.



Anexo 6. Extracción de información

RSL

Ítem	Francisca Verdugo-Paiva 2020	Anusuya Bhattacharyya 2020
Título	Lopinavir/ritonavir for COVID-19: A living systematic review	Safety and efficacy of lopinavir/ritonavir combination in COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis
Población	Se incluyeron 250 participantes, de China, porcentaje de mujeres en el grupo LOTUS de 58% promedio de edad 58 años y 49,4% en ELACOI con media de edad de 49,4 años.	Se incluyeron 3596, pacientes con COVID-19 confirmados por laboratorio
Subgrupos	Se realizó un análisis de subgrupo según la definición de infección grave por COVID-19 (insuficiencia respiratoria vs. SDRA).	Análisis de metarregresión para evaluar las causas de alta heterogeneidad en el "tiempo hasta la curación virológica"
Intervención	Lopinavir/ritonavir. Sin criterios de registro en dosis, duración, momento o vía de administración.	Lopinavir / ritonavir



Ítem	Francisca Verdugo-Paiva 2020	Anusuya Bhattacharyya 2020
Comparaciones	<p>La comparación de interés:</p> <p>A. lopinavir / ritonavir más tratamiento óptimo versus placebo más tratamiento óptimo.</p> <p>B. lopinavir / ritonavir más tratamiento óptimo versus tratamiento óptimo.</p> <p>Lopinavir / ritonavir más otros fármacos serán elegibles si las cointervenciones son idénticas en los grupos de intervención y de comparación.</p> <p>También se incluirán los ensayos que evalúan lopinavir / ritonavir en combinación con otros fármacos activos versus placebo o ningún tratamiento.</p>	<p>convencional / tratamiento estándar (SOC) definido como terapia habitual / control</p> <p>versus otros fármacos antivirales / combinaciones de fármacos.</p>
Desenlaces	<p>Mortalidad por cualquier causa</p> <p>Ventilación mecánica</p> <p>Oxigenación por membrana extracorpórea</p> <p>Duración de la estancia hospitalaria</p> <p>Insuficiencia respiratoria</p> <p>Eventos adversos graves</p> <p>Tiempo hasta la negatividad por RT-PCR del SARS-CoV-2</p>	<p>Cura virológica</p> <p>Mortalidad</p> <p>Empeoramiento / progresión / deterioro clínico de la enfermedad durante el tratamiento</p> <p>Seguridad / tolerabilidad del fármaco estudiado.</p>
Número de estudios (diseño) incluidos Total de participantes	2 ECA	5 ECA 8 cohortes



Ítem	Francisca Verdugo-Paiva 2020	Anusuya Bhattacharyya 2020
Resultados	<p>La mortalidad por cualquier causa se informó en los pacientes asignados a lopinavir/ritonavir (RR 0,77; IC 95%: 0,45 a 1,30).</p> <p>La necesidad de ventilación mecánica invasiva, asignados a lopinavir/ritonavir requirieron ventilación mecánica en comparación a los asignados al grupo de control (RR 0,79, IC 95%: 0,41 a 1,49, reducción absoluta 38 menos por 1000, IC del 95% 106 menos a 88 más).</p> <p>Un estudio informó el número de pacientes que sufrieron insuficiencia respiratoria y síndrome de dificultad respiratoria aguda como resultado combinado el día 28. 27 de los 99 pacientes asignados al grupo de control tenían insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda en comparación con 15 (19,2%) de 95 pacientes asignados a lopinavir / ritonavir (RR 0,56; intervalo de confianza del 95%: 0,32 a 0,99).</p> <p>La duración media de la estancia hospitalaria en 100 pacientes asignados al grupo de control fue de 16 días (rango intercuartílico 13 a 18) en comparación con 14 días (rango intercuartílico 12 a 17) de 99 pacientes asignados a lopinavir / ritonavir (diferencia media 1 día, Intervalo de confianza del 95% 0 a 3). El tiempo transcurrido hasta la conversión de positivo a negativo del ácido nucleico del SARS-CoV-2. La media fue 9,0 días (DE 5,0) en 34 pacientes asignados a lopinavir / ritonavir y 9,3 días (DE 5,2) en 17 pacientes asignados al grupo de control DS 0,3 días menos, IC del 95% 3,29 menos a 2,69 más).</p> <p>Un estudio informó que 32 de los 99 pacientes asignados al grupo de control tuvieron eventos adversos graves en comparación con 19 (20%) de 95 pacientes asignados a lopinavir / ritonavir. Otro estudio informó que ninguno de los 34</p>	<p>Para el tratamiento de LPV/r versus tratamiento estándar para el desenlace de duración de la estancia hospitalaria; Cuatro estudios han informado la duración de la estancia hospitalaria entre LPV/r comparado con terapia estándar, se asoció con una disminución significativa en la duración de la estancia hospitalaria (diferencia de medias DM: -1,466 días (-2,403 a -0,529 días), I²=0%).</p> <p>Para el desenlace de mortalidad, tres estudios informaron una mortalidad para la comparación entre LPV/r y terapia estándar, no se observaron diferencias entre los grupos (OR: 1,208; 0,563-2,592 I² = 26,42%).</p> <p>Para el desenlace de progresión de la enfermedad a un estado más grave. Un total de 4 estudios informaron. No se observaron diferencias entre el grupo de LPV/r comparado con terapia estándar (OR: 1,4; 0,7-2,8; I²=43,6%).</p> <p>Cuando se compara la terapia con LPV/r con respecto a la terapia estándar, para el desenlace de curación virológica a los 7 y 10 días, 3 estudios informaron el desenlace. No observaron diferencias entre los dos grupos de terapia LPV/r comparado con terapia estandar (OR: 0,7; 0,37-1,6; I²=23, 14%). Para el desenlace de cura virológica no se presentaron diferencias comparado con el grupo control (DM: -3,272 (-6,090 a -0,454)).</p> <p>Para la terapia con LPV/r comparado con terapia estándar, se asoció con una mayor incidencia de eventos adversos, 2 estudios, (OR: 11,44; IC del 95%: 1,45-90,21, I² = 0%); sin embargo, no se observaron diferencias en términos de otros efectos adversos, p. ej., pérdida de apetito (2 estudios, OR: 5,97; IC del 95%: 0,71-49,96, I² = 0%).</p>



Ítem	Francisca Verdugo-Paiva 2020	Anusuya Bhattacharyya 2020
	<p>pacientes asignados al grupo de control tuvo eventos adversos graves en comparación con uno (2,9%) de los 34 pacientes asignados a lopinavir / ritonavir. El RR fue 0,63 (intervalo de confianza del 95%: 0,39 a 1,03, una reducción absoluta de 102 menos por 1000, intervalo de confianza del 95% 168 menos a 8 más). Eventos adversos totales, se informó que 49 (49,5%) de los 99 pacientes asignados al grupo de control tuvieron eventos adversos graves en comparación con 46 (48,4%) de 95 pacientes asignados a lopinavir / ritonavir. Otro estudio informó que ninguno de los 17 pacientes asignados al grupo de control tuvo eventos adversos graves en comparación con 12 (35,3%) de 34 pacientes asignados a lopinavir / ritonavir. El RR fue 2,42 (IC del 95%: 0,22 a 26,91, reducción absoluta 600 más por 1000, intervalo de confianza del 95% 329 menos a 1000 más).</p>	<p>Para el desenlace de LPV/r versus hidroxicloroquina, para la cura virológica no se observaron diferencias (OR: 2,266;0,964–5,329; I2=0%).</p> <p>Para los grupos de LPV/r comparado con hidroxicloroquina, en la duración de la estancia hospitalaria, no encontraron ninguna diferencia entre los grupos para la duración de la estancia hospitalaria entre los supervivientes. Para el desenlace de progresión a enfermedad grave durante el tratamiento; informaron que el 12,8% de los pacientes en el grupo LPV/r requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), mientras que solo el 20% de los pacientes los pacientes del grupo de hidroxicloroquina requirieron ingreso en la UCI. Una vez más, el 4,3% de los pacientes del grupo LPV/r requirió ventilación mecánica, mientras que el 10% de los pacientes del grupo hidroxicloroquina requirió ventilación mecánica y no se presentaron diferencias entre los dos grupos con respecto a estos dos parámetros.</p> <p>Para el grupo de LPV/r comparado con hidroxicloroquina: Mortalidad, No se observaron diferencias entre los grupos para el desenlace de mortalidad (3 estudios, OR: 0,701 (0,276–1,777), I2 = 0%). Cuando se comparó LPV/r versus hidroxicloroquina para el desenlace de evento adverso fue mayor en el grupo LPV/r, comparado con hidroxicloroquina, no se presentaron diferencia en términos de eventos adversos.</p> <p>Para los grupos de LPV/r comparado con el arbidol para el desenlace de cura virológica, no se observaron diferencias entre los dos grupos y favorece a los grupos de arbidol en comparación con el grupo LPV/R (2 estudios, OR: 0,19; IC del 95%: 0,01–2,89;I2= 66%).</p> <p>Para el desenlace de eventos adversos el grupo LPV/r comparado</p>



Ítem	Francisca Verdugo-Paiva 2020	Anusuya Bhattacharyya 2020
		<p>con arbidol, no se observaron diferencias en la incidencia de elevación de ALT (3 estudios, OR: 2,18; IC del 95%: 0,31-15,43, I²= 66%). Otros efectos adversos notificados son náuseas, diarrea y pérdida de apetito; sin embargo, no se observaron diferencias en la incidencia de aparición de estos efectos adversos..</p> <p>Comparación de LPV/r más arbidol frente a arbidol se asoció con un mejor aclaramiento virológico a los 7 días de tratamiento (75% en grupo de LPV/r mas arbidol en comparación con 35% en el de arbidol, P <0,05.</p> <p>al momento de evaluar la eficacia de la terapia combinada de LPV/r más ritonavir más interferón-alfa; En un estudio retrospectivo, la terapia combinada estaba asociado con una duración más corta comparada con el grupo control.</p> <p>Para evaluar la eficacia comparada con LPV/r más interferón alfa, comparado con LPV/r más interferón alfa más ribavirina y ribavirina frente a interferón alfa. Un único estudio prospectivo aleatorizado de etiqueta abierta, No se evidenciaron diferencias entre los tres grupos, la incidencia de eventos adversos gastrointestinales fue significativamente mayor cuando se coadministraron LPV/r y ribavirina.</p> <p>LPV/r más interferón-1-beta (terapia antiviral triple) versus LPV/r: para evaluar la seguridad y efectividad, un ensayo clinico abierto de fase 2 encontraron que la terapia antiviral triple temprana era superior a LPV/r en términos de aclaramiento viral y aliviar los síntomas clínicos.</p>
Bases de datos consultadas	PubMed / MEDLINE, el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) y Embase.	PubMed, Scopus, EMBASE, CINAHL PLUS, OVID, Web of Science, ScienceDirect, Wiley Online Library, CNKI y Cochrane CENTRAL Library



Ítem	Francisca Verdugo-Paiva 2020	Anusuya Bhattacharyya 2020
Fuentes de literatura gris	Examinaron las listas de referencias de otras revisiones sistemáticas. Revisaron las listas de referencias de revisiones narrativas y otros documentos. Revisaron sitios web especializados en COVID-19. Se enviaron un correo electrónico a los autores de contacto de todos los estudios incluidos para solicitar publicaciones o datos adicionales sobre sus estudios y otros estudios sobre el tema. Realizaron búsquedas de citas cruzadas en Google Scholar y Microsoft Academic utilizando cada estudio incluido como referencia del índice. Revisaron la lista de referencias de cada estudio incluido.	No registraron
Fecha de búsqueda	2-5-2020	21-10-2020
Rango de fecha de búsqueda	hasta el 2/05/2020.	hasta 21/10/2020
Restricciones de lenguaje	No registraron	No registraron
Otros límites empleados	No	No registraron
Fuentes de financiación	No financiado	No financiado



Ítem	Francisca Verdugo-Paiva 2020	Anusuya Bhattacharyya 2020
Conclusiones de la RSL	Para los pacientes graves y críticos con COVID-19, lopinavir / ritonavir podría desempeñar un papel en la mejora de los resultados, pero la evidencia disponible aún es limitada. Un número sustancial de estudios en curso debería proporcionar pruebas valiosas para informar pronto a los investigadores y a los responsables de la toma de decisiones.	En nuestro estudio, no se observaron diferencias entre la combinación LPV/r y terapia estándar para los desenlaces de progresión de la enfermedad, mortalidad, cura virológica. No se observaron diferencias significativas en la eficacia cuando se comparó LPV/r con arbidol y monoterapia con hidroxicloroquina. Excepto en eventos adversos el cual fue mayor en el grupo de LPV/r por la presentación de diarrea.
Riesgo de sesgos de la RSL (Calificación ROBIS Bajo, alto, poco claro)	Bajo	Alto

Ítem	Betsy Ann Joseph 2020	Saad Alhumaid 2020
Título	Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir in the treatment of COVID-19: A systematic review	Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir for Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis
Población	Se incluyeron 1174 pacientes con PCR positiva para el SARS-CoV-2 de cualquier edad.	Se incluyeron 8796 pacientes con PCR positiva para el SARS-CoV-2 de cualquier edad.



Ítem	Betsy Ann Joseph 2020	Saad Alhumaid 2020
Subgrupos		No registran
Intervención	Lopinavir/ritonavir	Las intervenciones fueron lopinavir/ritonavir solo o en combinación con la atención estándar \pm interferones / tratamientos antivirales en comparación.
Comparaciones	No registran	Otras terapias.



Ítem	Betsy Ann Joseph 2020	Saad Alhumaid 2020
Desenlaces	No registran	Curación virológica el día 7 después del inicio de la terapia (reacción en cadena de la polimerasa (PCR) + ve a -ve: no detección de SARS-CoV-2 en frotis nasofaríngeo). Curación clínica (tiempo hasta la normalización de la temperatura corporal y tiempo hasta el alivio de la tos). Progresión radiológica durante el tratamiento farmacológico. Mortalidad a los 28 días y muerte durante el tratamiento en cualquier momento. Seguridad y tolerabilidad de lopinavir / ritonavir.
Número de estudios incluidos Total de participantes	3 ECA	6 ECA 8 cohortes
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> - Para la evaluación de la terapia con LPV/r comparado con terapia estándar para la mejoría clínica, no se evidencio diferencia entre los grupos a los 16 días. (HR 1,31; IC 95%, 0,95-1,80). Para el desenlace de mortalidad a los 28 días, en el grupo LPV/r (19/99, 19%) comparado con la terapia estándar (25/100, 25%), no hay diferencia entre los grupos. - Para el desenlace de estancia en la unidad de cuidados intensivos, en el grupo de terapia estándar comparado con el grupo de LPV/r, no se observaron diferencias entre los dos grupos con respecto a la duración de la oxigenoterapia, la duración de la estancia hospitalaria, la ventilación mecánica invasiva y el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte. - Se Comparó la eficacia de LPV/r y umifenovir en 86 pacientes con COVID-19. El aclaramiento viral a los 7 días de tratamiento fueron 35,3% (12/34) en el grupo LPV / r, 37,1% (13/35) en el grupo umifenovir y 41,2% (7/17) en el grupo de terapia estándar y el día 14, las tasas fueron 85,3% (29/34) 	<ul style="list-style-type: none"> - Para el desenlace de eficacia y seguridad de lopinavir/ritonavir vs. ninguna terapia antiviral o terapia control, la cura virológica en el día 7, ocho estudios, identificaron una diferencia media entre los dos grupos para la cura virológica (diferencia media = -0,81 día; IC del 95%; -4,44 a 2,81 días; p = 0,007, I2= 80%). - LPV / RTV versus Umifenovir: cura virológica a los 7 días, 3 estudios informaron sobre la curación virológica (n = 127 en el grupo de LPV / RTV comparado con el grupo de umifenovir n=87). No se observaron diferencias medias para la cura virológica (diferencia media = 0,95 días; IC del 95%, -1,11 a 3,01 días; p = 0,09, I2=58%). - LPV / RTV versus umifenovir más lopinavir / ritonavir: para la cura virológica a los 7 días, 2 estudios informaron sobre la curación virológica (en el grupo de LPV / RTV n = 93 versus umifenovir más LPV / RTV n=75). No se observaron diferencias medias entre los grupos de curación virológica (diferencia media = -0,83 días; IC del 95%, -2,45 a 0,78 días; p = 0,66, I2 =0%).



Ítem	Betsy Ann Joseph 2020	Saad Alhumaid 2020
	<p>en el grupo LPV / r, 91,4% (32/35) en el grupo umifenovir y 76,5% (13/17) en el grupo de terapia estándar (p = 0,352). Durante el curso de la enfermedad, un total de 13 pacientes, el 23,5% (8/34) del grupo LPV / r, el 8,6% (3/35) del grupo umifenovir y el 11,8% (2/17) del grupo de terapia estándar, se deterioró a un estado severo, y no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos con respecto al deterioro a un estado severo (p = 0,206).</p> <p>- De los 13 pacientes, 2 pacientes que progresaron a estado clínico crítico pertenecían al grupo LPV/r. Dos pacientes (15,4%) precisaron ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria. No se observaron diferencias con respecto a la tasa de antipiresis, resolución de la tos.</p> <p>Ningún grupo requirió el cese del tratamiento debido a Eventos adversos. En el grupo LPV/r, el 35,3% (12/34) experimentó eventos adversos, como diarrea (26,5%), pérdida de apetito (14,7%) y una elevación de 2,5 veces de alanina aminotransferasa (ALT) por encima del límite superior del rango normal (2,9%). En el grupo de umifenovir, el 14,3% (5/35) presentó eventos adversos, que incluyeron diarrea (8,6%, 3/35) y náuseas (5,9%, 2/34).</p> <p>El tiempo hasta el aclaramiento viral fue más corto en el grupo de terapia combinada comparada con el grupo LPV/r; HR 4 · 37; IC 95% 1 · 86-10 · 24], p = 0 · 0010).</p> <p>La mejoría clínica fue significativamente más corta en el grupo de terapia combinada, según la puntuación de 0 (4 días en el grupo de combinación frente a la puntuación de NEWS2 comparado con el grupo de LPV/r; (HR 3,92; IC 95% 1,66–9,23; p <0,0001)</p>	<p>- LPV/r versus umifenovir, 2 estudios informaron sobre la normalización de la temperatura (LPV/r n = 93 frente umifenovir n = 71). No se observó diferencia entre los grupos para la normalización de la temperatura (OR = 0,87 días; IC del 95%, 0,42 a 1,78 días; p = 0,61, I2=0%).</p> <p>- LPV/r versus ninguna terapia convencional, 2 estudios informaron sobre la normalización del tiempo hasta la temperatura (LPV / RTV n=93 versus terapia convencional =75). No se observó asociación en los dos grupos para normalización de la temperatura (OR = 0,99 día; IC del 95%, 0,49 a 1,99, p = 0,35, I 2 = 0%).</p> <p>- LPV/r versus umifenovir: mejoría de la tos después de 7 días; 2 estudios informaron sobre el mejoramiento de la tos (LPV/r n=93 versus umifenovir n=71). El grupo de LPV/r tiene disminución en días de tos comparados con el grupo de umifenovir (0,62 días IC del 95%; 0,06 a 6,53 días=0,02; I2=81%).</p> <p>- LPV/r versus sin terapia convencional: mejoría de la tos después de 7 días. Dos estudios informaron sobre el alivio de la tos</p> <p>- LPV/r n=93 versus terapia convencional n=75). No se observó asociación entre los grupos para el alivio de la tos (OR = 0,87 días; IC del 95%, 0,10 a 7,16; p = 0,08, I 2 = 67%).</p> <p>- LPV/r frente a terapia estándar. dos ensayos informaron sobre la mortalidad a los 28 días (n = 1715 en el grupo de LPV / RTV con terapia estándar n=3524). No se observó asociación entre los grupos para el desenlace de mortalidad a los 28 días (OR = 1,00; IC del 95%, 0,79 a 1,26; p = 0,28, I 2 = 15%).</p> <p>- LPV/r comparado con terapia estándar. Dos ensayos informaron sobre el desenlace de mortalidad, (LPV/r n= 3015 versus tratamiento estándar n=4796). No se observó asociación entre los grupos (OR=1.03; IC del 95%; 0.93 a 1.14; p=0.78, I2=0%).</p> <p>- Se informó un mayor número de eventos adversos en el grupo de LPV/r (n = 45) en comparación con los grupos de umifenovir (n = 14) (OR = 2,66; IC del 95%, 1,36 a 5,19; p = 0,44, I 2 = 0 %).</p>



Ítem	Betsy Ann Joseph 2020	Saad Alhumaid 2020
		<ul style="list-style-type: none">- Se informó un mayor número de eventos adversos en el grupo de LPV/r (n=45) en comparación con el grupo sin tratamiento antiviral o convencionales (n=10), (OR=4,6; IC del 95%, 1,91 a 11,07; p=0,29, I2=18%).- En cuanto a la eficacia de la terapia combinada en pacientes con COVID-19, la terapia combinada LPV/r más interferón más ribavirina fue superior al grupo de LPV/r, para el tiempo de aclaramiento viral a 7 días [IQR 5-11] en comparación con el grupo de LPV/r (12 días [IQR 8-15]; HR 4,37 [IC del 95%: 1,86-10,24], p=0,001).- Para el tratamiento combinado de LPV/r más interferón (IFN) y umifenovir presento una disminución significativa más corto al normalizar la temperatura corporal ($4,8 \pm 1,94$ días frente a $7,3 \pm 1,53$ días, p = 0,03) y aclaramiento viral ($7,8 \pm 3,09$ días frente a $12,0 \pm 0,82$ días, p= 0,02) en comparación con el grupo de umifenovir más IFN.- LPV/r más IFN el aclaramiento viral [mediana (rango intercuartílico, IQR), 4 (2.5-9 días) versus LPV/r mas IFN, 11 días (8-13) d, p <0,001), no hay diferencia entre grupos.- Los pacientes del grupo de favipiravir tuvieron menos eventos adversos (EA) en comparación con el grupo de LPV/r (11,43% frente a 55,56%; p <0,001).- No se evidencia diferencias entre los grupos en los tiempos de aclaramiento viral para el tratamiento de IFN más LPV / RTV o IFN más LPV / RTV más ribavirina.- La combinación de LPV/r, comparado con la terapia estándar, no mostró diferencias en el tiempo hasta la mejoría clínica (HR 1,31; IC del 95%, 0,95 a 1,80) con una mortalidad similar a los 28



Ítem	Betsy Ann Joseph 2020	Saad Alhumaid 2020
		días (19,2% frente a 25,0%; diferencia, -5,8 %; IC del 95%, -17,3 a 5,7).
Bases de datos consultadas	PubMed, medRxiv, Bases de datos de Science y Scopus	PubMed, CINAHL, Embase, medRxiv, Proquest, Wiley online library, Medline, and Nature.
Fuentes de literatura gris	No registra	No registra
Fecha de búsqueda	mayo de 2020 a julio de 2020	No registra
Rango de fecha de búsqueda	mayo de 2020 a julio de 2020	1/12/2019 hasta el 20/11/ 2020
Restricciones de lenguaje	Sin restricciones	Sin restricciones
Otros límites empleados	No registraron	No registraron
Fuentes de financiación	Esta investigación no recibió financiación externa.	Esta investigación no recibió financiación externa.



Ítem	Betsy Ann Joseph 2020	Saad Alhumaid 2020
Conclusiones de la RSL	La revisión sistemática no mostro evidencia en la seguridad y eficacia del LPV/r para el tratamiento de pacientes con COVID-19.	Esta revisión sistemática, no reveló ninguna ventaja estadísticamente significativa en la eficacia de LPV/r en pacientes con COVID.19, sobe cualquier terapia antiviral u otro tratamiento; En términos de seguridad encontró un mayor número de eventos adversos en el brazo de LPV/r comparado con tratamiento convencional.
Riesgo de sesgos de la RSL (Calificación ROBIS Bajo, alto, poco claro)	Alto	Bajo



Estudios primarios

A Trial of LPV/r in Adults Hospitalized with SARS CoV-2(10)	
Autor, año	Bin Cao et al 2020.
Lugar de estudio (país, ámbito)	China, Wuhan Hospital Jin Yin-Tan.
Diseño del estudio	Ensayo Clínico de etiqueta abierta, asignación aleatoria 1:1
Población	199 participantes, edad 58 años (49–68), hombres 60.3% (n=120) con diagnóstico de covid 19 por PCR, con saturación <94%, niveles de oxigenación < 300 mm Hg.
Número de participantes	Total 199 LPV/r (n=99) Tratamiento estándar (n=100).
Intervención	LPV/r 400mg/100mg cada 12 horas.
Comparador	Terapia estándar (definido con la necesidad de, oxígeno suplementario, ventilación invasiva y no invasiva, agentes antibióticos, soporte vasopresor, terapia de reemplazo renal y oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)).
Tiempo de seguimiento	<ul style="list-style-type: none">a. Mejoría Clínica, medido desde el ingreso hasta mejoría médica dos puntos. (definido como un aumento de una categoría en la escala de siete categorías)b. Estado clínico 7 y 14 días. deterioro clínico (definido como un aumento de una categoría en la escala de siete categorías)c. Mortalidad 28 días.d. Duración de ventilación mecánica (Tiempo desde la intubación orotraqueal hasta la muerte)e. Duración de la estancia hospitalaria. (tiempo desde el ingreso hasta la muerte)f. Eventos adversos según adversos del National Cancer Institute, versión 4.0.
Resultados	<ul style="list-style-type: none">a. Cuando se evaluó la mejoría clínica al grupo de LPV/r comparado a los 16 días; no se evidencia diferencia significativa comparada con la terapia estándar (ITT: mediana 16 días ambos grupos; HR 1,31; IC del 95%, 0,95 a 1,80; p=0,09). Cuando se realiza el análisis por intención a tratar modificado, el promedio de tiempo hasta la mejoría clínica fue de 15 días en el grupo de LPV/r, en comparación con 16 en el grupo de manejo estándar (HR, 1,39; IC del 95%, 1,00 a 1,91). En la población por intención de tratar, el tratamiento con LPV/r dentro de los 12 días posteriores al inicio de los síntomas no se asoció con un tiempo más corto hasta la mejoría clínica (HR: 1,25; IC del 95%, 0,77 a 2,05); Se encontraron resultados similares con respecto al tratamiento posterior con LPV/r (HR 1,30; IC del 95%, 0,84 a 1,99). La diferencia en cuanto mejoría clínica fue mayor en el día 14 en el grupo de LPV/r que en el grupo de terapia estándar (45,5% frente a 30,0%; diferencia, 15,5 %; IC del 95%, 2,2% a 28,8%).



	<p>b. Estado clínico; cuando se comparó el tiempo hasta el deterioro clínico, no se observaron diferencias significativas cuando se comparó el grupo LPV/r comparado con terapia estándar (HR 1.01; IC del 95%, 0,76 a 1.34).</p> <p>c. Cuando se evalúa mortalidad, para los pacientes que recibieron LPV/r comparada con el grupo control no se evidenció diferencia (19,2% frente a 25,0%; diferencia, -5,8 %; IC del 95%, - 17,3% a 5,7 %).</p> <p>d. La duración de la estancia en pacientes que recibieron LPV/r comparado con el grupo estándar fue más corta en la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), (promedio de 6 días frente a 11 días; diferencia: -5 días; IC del 95%, -9 días a 0 días) y la duración de la estancia hospitalaria fue más corta en el grupo de LPV/r comparado con el grupo control (promedio de 12 días frente a 14 días; diferencia de 1 día; IC del 95%, 0 día a 3 días).</p> <p>e. Para el desenlace de duración de ventilación mecánica, para el grupo de LPV/r presentó una media de 4 días (3-4 días), comparado con los del manejo estándar de 5 (3-9 días), sin diferencia significativa -1 día (-4 a 2 días).</p> <p>f. La duración de la estancia hospitalaria, para los pacientes en manejo con LPV/r fue en promedio de 14 días (12-17 días) comparado con el manejo estándar de 16 días (13-18 días); no se evidenció diferencia significativa (1 día, intervalo de 0 a 2)</p> <p>g. Los eventos adversos registrado fueron un total de 46 pacientes (48,4%) en el grupo de LPV/r y 49 (49,5%) en el grupo de terapia estándar informaron eventos adversos, como síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea), siendo mayor en el grupo de LPV/r. Los porcentajes de pacientes con alteración de laboratorio fueron similares en los dos grupos. Se produjeron eventos adversos graves en 51 pacientes: 19 eventos en el grupo de LPV/r y 32 eventos en el grupo de atención estándar. Se presentaron 4 eventos adversos gastrointestinales graves en el grupo de LPV/r, pero ninguno en el grupo de terapia estándar; Los investigadores consideraron que los 4 eventos estaban relacionados con la medicación del ensayo. La insuficiencia respiratoria, la lesión renal aguda y la infección secundaria fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron atención estándar.</p> <p>h. Aclaramiento viral; para la conversión desde el inicio en la carga de ARN viral del SARS-CoV-2 por PCR frotis de faringe. Un total de 69 pacientes (35%) que tenían una muestra de diagnóstico del tracto respiratorio positivo en RT-PCR tuvieron un resultado de RT-PCR negativo en el frotis de garganta tomado después del consentimiento. La carga viral media de ARN inicial en los frotis faríngeos tomados después del consentimiento fue ligeramente superior en el grupo de LPV/r que en el grupo de terapia estándar en la aleatorización ($4,4 \pm 2,0 \log_{10}$ copias por mililitro frente a $3,7 \pm 2,1$). Las cargas de ARN viral a lo largo del tiempo no difirieron entre los receptores de LPV/r y los que recibieron la atención estándar.</p>
Conclusiones	En pacientes adultos hospitalizados con Covid-19 grave, no se observó ningún beneficio con el tratamiento con lopinavir-ritonavir más allá de la atención estándar.
Limitaciones	El ensayo clínico no presentó enmascaramiento, por lo que es posible que el conocimiento de la asignación del tratamiento haya influenciado en la toma de decisiones clínicas que podrían haber afectado las medidas de la escala ordinal. Las características de los pacientes al inicio del estudio se equilibraron entre los dos grupos, pero las cargas virales de garganta, algo más altas en el grupo de LPV/r, aumentan la posibilidad de que este grupo tuviera más replicación viral. Aunque no observamos diferencias entre los grupos en la frecuencia de uso de intervenciones farmacológicas concurrentes, como los glucocorticoides, esto podría haber sido otro factor de confusión. Adicionalmente, aproximadamente el 45% y el 40% de los pacientes del grupo de lopinavir-ritonavir tuvieron detección de ARN positiva mediante frotis faríngeos el día 14 y el día 28, respectivamente, pero no se sabe si el virus infeccioso todavía estaba presente, ya que no intentaron aislar el virus o evaluar la posible aparición de variantes del SARS-CoV-2 con sensibilidad reducida a lopinavir. Por último, no disponemos de datos sobre los niveles de exposición a lopinavir en estos pacientes graves y, a menudo, en estado crítico.



**Fuentes de
financiación**

el Proyecto de Emergencia de la Academia China de Ciencias Médicas (CAMS) de Covid-19 (2020HY320001); y una Beca Nacional de Ciencias para Jóvenes Académicos Distinguidos (81425001 / H0104). El Dr. Jaki recibió una beca de investigación senior del Instituto Nacional de Investigación en Salud (2015-08-001). El Dr. Horby informa haber recibido financiación de Wellcome Trust, la Fundación Bill y Melinda Gates y el Departamento de Salud y Asistencia Social del Reino Unido



Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study(25)	
Autor, año	Cai et al 2020
Lugar estudio de (país, ámbito)	Hospital en Shenzhen. China
Diseño del estudio	Ensayo clínico no aleatorizado
Población	Pacientes en edades de 15 a 68 años, durante la estancia hospitalaria. Covid 19 positivo
Número de participantes	80 pacientes grupo Favipiravir (FPV) (n=35) Lopinavir/ritonavir (n=45)
Intervención	<p>Grupo A: Interferón alfa 60 mcg cada 12 horas inhalación.</p> <p>Grupo B: Interferón alfa + lopinavir/ritonavir 1600 mg cada 12 horas primer día luego 600 mg cada 12 horas de 2 a 14 días)</p> <p>Grupo C: FPV (1600 mg cada 12 horas primer día luego 600 mg cada 12 horas de 2 a 14 días) + LPV/r 1600 mg cada 12 horas primer día luego 600 mg cada 12 horas de 2 a 14 días)</p>
Comparador	Terapia estándar, oxígeno, rehidratación oral e intravenosa, electrolitos, antipiréticos, analgésicos y antieméticos.
Tiempo de seguimiento	<p>Velocidad decreciente del nuevo coronavirus por PCR.</p> <p>Tasa de incidencia de daño renal.</p> <p>Eventos adversos.</p>
Resultados	<p>a. La mediana del tiempo de eliminación viral para los pacientes tratados con FPV se estimó en 4 días (IQR: 2,5-9), el cual fue significativamente más corto que del grupo de control, que fue de 11 días (IQR: 8 –13) (P <0,001). El análisis multivariado mostró que había dos factores estadísticamente significativos en el modelo para la reducción: terapia antiviral (OR = 3,1; IC 95% 1,0-9,7) y fiebre (OR = 3,6; IC 95% 1,0-12,4).</p> <p>b. Los eventos adversos después de la medicación, para el grupo de FPV del estudio se presentaron 4 casos (11,43%), siendo significativamente menor que los 25 eventos adversos (55,56%) en el brazo de control (P <0,001). Dos pacientes presentaron diarrea, uno presentó lesión hepática y uno presentó hiperoxia en el grupo de FPV. Mientras tanto en el grupo control, se presentaron, 5 pacientes con diarrea, 5 con vómitos, 6 con náuseas, 4 con erupción cutánea, 3 con lesión hepática y 2 con opresión en el pecho y palpitaciones.</p>



Conclusiones	En este estudio piloto de un ensayo controlado antes y después, encontramos que FPV mostró mejores resultados de tratamiento en pacientes con COVID-19 en términos de progresión de la enfermedad y eliminación viral. Los resultados proporcionaron evidencia preliminar para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. Además, el tiempo de eliminación viral, que se puede utilizar como punto de partida principal para ensayos sobre tratamiento antivírico, y podría ser un resultado útil para diseñar protocolos que investiguen tratamientos relacionados con COVID-19.
Limitaciones	no se realizó la aleatorización de los pacientes para recibir atención estándar o un fármaco experimental.
Fuentes de financiación	Proyecto de Desarrollo de Ciencia y Tecnología de Shenzhen



Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial(26).

Autor, año	Ngai Hung et al 2020.
Lugar estudio de (país, ámbito)	China, Hospital Queen Mary, Hospital Pamela Youde Nethersole, Hospital Ruttonjee, Hospital United Christian, Hospital Queen Elizabeth, and Hospital Tuen Mun in Hong Kong.
Diseño estudio del	Ensayo Clínico aleatorio fase 2, asignación aleatoria simple sin estratificación en una proporción de 2:1.
Población	Pacientes con promedio de edad 52 años (32-62), Hombres 54% (n=68) una puntuación nacional de alerta temprana 2 (NEWS2) mayor a uno y la duración de los síntomas menor de 14 días al momento de ingresar al estudio.
Número de participantes	127 participantes, grupo combinación (n=86) grupo control (n=41).
Intervención	Lopinavir / ritonavir 400 mg / 100 mg dos veces al día durante 14 días + ribavirina 400 mg dos veces al día durante 14 días +Interferón Beta-1B Inyección subcutánea de 0,25 mg en días alternos durante 3 días
Comparador	Lopinavir / ritonavir 400 mg / 100 mg dos veces al día durante 14 días
Tiempo de seguimiento	Tiempo hasta resultado negativo prueba 2019-n-CoV PCR hasta 1 mes. Tiempo hasta la mejora clínica (resolución de síntomas definido NEWS2 de 0 por 24h), hasta 1 mes. Hospitalización, hasta 1 mes. Duración de la hospitalización. Mortalidad a los 30 días. Eventos adversos durante el tratamiento hasta 1 mes. Puntuación SOFA hasta 1 mes
Resultados	Tiempo desde el inicio del tratamiento del estudio hasta el resultado SARS-CoV2 con reporte negativo, el grupo de tratamiento combinado tuvo una mediana de tiempo significativamente más corta (7 días [IQR 5-11]) que el grupo con lopinavir/ritonavir (12 días [8-15]; HR 4,37; IC 95%; 1,86-10,24; p = 0,0010). La mejoría clínica fue significativamente mejor en el grupo de terapia combinada, con un tiempo significativamente más corto para la mejoría de los síntomas, definido



	<p>como una clasificación de NEWS 2 puntos de 0 puntos (4 días [IQR 3-8] comparado con el grupo de lopinavir/ritonavir 8 días [7-9] (HR 3,92; 95% CI 1,66–9,23; $p < 0,0001$) y puntuación SOFA de 0 (3 días [1,0–8,0] vs 8 días [6,5–9,0]; HR 1,89 [1,03–3,49]; $p = 0,041$).</p> <p>Se observó un patrón similar en el NEWS2 diario (todo $p < 0,0001$) y en la puntuación SOFA diaria después del tratamiento (todo $p < 0,05$ excepto el día 1 [$p = 0,21$]). La respuesta clínica y virológica significativamente mejor también se refleja en la estancia hospitalaria media más corta en el grupo de combinación que en el grupo de control (9 días [7-13] frente a 14,5 días [9,3-16]; HR 2,72 [1,2–6,13]; $p = 0,016$).</p> <p>Los eventos adversos fueron informados por 41 (48%) de 86 pacientes en el grupo de combinación y 20 (49%) de 41 pacientes en el grupo de lopinavir. Los eventos adversos más comunes fueron diarrea (52 [41%] de 127 pacientes), fiebre (48 [38%] pacientes), náuseas (43 [34%]) y niveles elevados de alanina transaminasa (18 [14%]). No se presentaron diferencias entre la incidencia de cualquiera de los eventos adversos o la duración de las náuseas o diarrea entre los grupos de tratamiento. No se informaron eventos adversos graves en el grupo de terapia combinada. Para el estudio de Hung et al no se presentaron fallecimientos para los pacientes incluidos en el estudio</p>
Conclusiones	<p>La terapia antiviral triple temprana fue segura y superior al lopinavir-ritonavir solo para aliviar los síntomas y acortar la duración de la diseminación viral y la estancia hospitalaria en pacientes con COVID-19 leve a moderado. Se justifica realizar estudios clínicos futuros de una terapia antiviral doble con interferón beta-1b.</p>
Limitaciones	<p>Este ensayo fue de etiqueta abierta, sin un grupo de placebo y confundido por un subgrupo que omitió el interferón beta-1b dentro del grupo de combinación, según el tiempo desde el inicio de los síntomas. Se debe considerar un ensayo de fase 3 posterior con interferón beta-1b como tratamiento principal con un grupo de control de placebo, porque la comparación de subgrupos sugirió que el interferón beta-1b parece ser un componente clave de nuestro tratamiento combinado. Nuestra ausencia de pacientes críticamente enfermos no permitió la generalización de nuestros hallazgos a los casos graves.</p>
Fuentes de financiación	<p>The Shaw-Foundation, Richard; Carol Yu, May Tam Mak Mei Yin, y Sanming Project of Medicine.</p> <p>Los patrocinadores no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis de datos, la interpretación de datos o la redacción del informe. El autor correspondiente tenía pleno acceso a todos los datos del estudio y tenía la responsabilidad final de la decisión de enviarlo para su publicación.</p>



Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial(31)

Autor, año	Horby et al 2020; RECOVERY Collaborative Group 2020
Lugar de estudio (país, ámbito)	176 hospitales del Reino Unido
Diseño del estudio	Ensayo clínico aleatorizado (no estratificado).
Población	Los pacientes promedio de edad 52 años (32-62), Hombre 54% (n=68) ingresados en el hospital si tenían una infección por SARS-CoV-2 clínicamente sospechada o confirmada por laboratorio y ningún historial médico que, en opinión del médico tratante, pudiera poner al paciente en riesgo sustancial si participaran en la prueba.
Número de participantes	Total 5,040 participantes, lopinavir/ritonavir (n=1616) Tratamiento estándar (n=4324)
Intervención	a. Terapia estándar +lopinavir 400 mg-Ritonavir 100 mg por vía oral cada 12 horas durante 10 días.
Comparador	Tratamiento estándar, definido como tratamiento habitual hospitalario. Terapia estándar mas grupo recuperación; dexametasona vo, prednisolona vo o hidrocortisona Iv. En niños hidrocortisona o succinato sódico de metilprednisolona mas hidroxiclороquina vo durante un total de 10 días o azitromicina 500 mg por vía oral o por vía intravenosa una vez al día durante 10 días y Colchicina.
Tiempo de seguimiento	a. Mortalidad por todas las causas durante los siguientes 28 días después de la asignación al azar. b. Duración de la estancia hospitalaria durante los siguientes 28 días, hasta 6 meses después de la asignación al azar principal. c. Variable de valoración compuesta de muerte o necesidad de ventilación mecánica o ECMO dentro de los 28 días, hasta 6 meses después de la asignación al azar. d. Necesidad y duración de la ventilación dentro de los 28 días y hasta 6 meses después de la asignación al azar. e. Necesidad de reemplazo renal dentro de los 28 días y hasta 6 meses después de la asignación al azar. f. Desarrollo de nuevas arritmias cardíacas importantes dentro de los 28 días y hasta 6 meses después de la asignación al azar.
Resultados	Para el desenlace de mortalidad a los 28 días no se observaron diferencias significativas entre el grupo lopinavir/ritonavir comparado con el tratamiento estándar (RR1,03;95% IC 0,91–1,17; p= 0,60). De igual forma cuando se realizó un análisis por subgrupo de terapia no se encontró diferencia alguna para el desenlace de mortalidad. El grupo con LPV/r se asoció con un tiempo similar hasta el egreso durante la estancia hospitalaria comparado con el grupo control, con un promedio de 11 días [IQR 5 > 28], de igual forma cuando se comparó el grupo de LPV/r con tratamiento



	<p>estándar para egreso hospitalario a los 28 días no se presentaron diferencias significativas (RR 0,98; 95%CI 0,91–1,05; $p = 0,53$).</p> <p>En los individuos que iniciaron el estudio, de los cuales requirieron ventilación mecánica y/o fallecen en el grupo de LPV/r comparado con la terapia estándar no se evidencia diferencia significativa (RR 1,09, 0,99–1,20; $p = 0,092$). Cuando se evaluó solo el desenlace de ventilación mecánica entre el grupo de lopinavir cual fue del 10% (152/1556) comparado con el grupo de terapia estándar 9% (RR 1,15; IC 95% 0,95–1,39; $p=0,15$), no presentaron diferencias entre las terapias.</p> <p>Entre los que recibieron diálisis peritoneal o hemofiltración durante el seguimiento a 28 días fue similar entre el grupo lopinavir/ritonavir 66 [4%] de 1588 pacientes comparado con el grupo de terapia estándar 140 [4%] de 3348 pacientes (RR 0,99, 95% CI 0,75–1,32; $p = 0,97$). No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de nuevas arritmias cardíacas.</p> <p>No se evidenciaron diferencia significativa para los desenlaces con respecto al alta hospitalaria, en el grupo de LPV/r (69%) comparado con el grupo de manejo estándar (70%) (RR 0,98; IC 95%; 0,91–1,05; $P=0,53$), con respecto al uso de la ventilación mecánica, no se visualizó diferencia en el grupo de Lopinavir/ritonavir (10%) con relación al tratamiento estándar (9%) (RR 1,15; IC 95% 0,95–1,39; $P=0,15$). Finalmente, para el desenlace de mortalidad se visualiza en el grupo lopinavir/ritonavir (22%) no presento diferencia con el tratamiento usual (22%) (RR1,04; I 95%; 0,93–1,16; $P= 0,54$).</p>
Conclusiones	<p>En los pacientes ingresados en el hospital con COVID-19, LPV/r no se asoció con reducciones en la mortalidad a 28 días, la duración de la estadía hospitalaria o el riesgo de progresar a ventilación mecánica invasiva o muerte. Estos hallazgos no apoyan el uso de LPV/r para el tratamiento de pacientes ingresados en el hospital con COVID-19.</p>
Limitaciones	<p>Dado que el perfil de seguridad de LPV/r está bien establecido, no se recopilaron información detallada sobre reacciones adversas no graves o razones para suspender el tratamiento. Tampoco recopilaron información sobre parámetros fisiológicos, de laboratorio o virológicos, que han sido estudiados previamente. Finalmente, muy pocos pacientes intubados con COVID-19 fueron incluidos en este estudio debido a que hubo dificultades para administrar el tratamiento a los pacientes que no podían consumir alimentos. Triturar las tabletas de LPV/r para administrarlas por un tubo de alimentación da como resultado una biodisponibilidad poco confiable y un posible bloqueo del tubo. Aunque existe una formulación líquida de LPV/r, no estaba disponible para este estudio, dado que la formulación líquida contiene alcohol, no es compatible con las sondas de alimentación de poliuretano que se usan comúnmente en el Reino Unido.</p>
Fuentes de financiación	<p>Medical Research Council and National Institute for Health Research.</p> <p>Los patrocinadores del estudio no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis de datos, la interpretación de datos o la redacción del informe.</p>



Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results(32)	
Autor, año	Pan et al 2020
Lugar estudio de (país, ámbito)	Francia, Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, adicionalmente se cuenta con 30 países del mundo.
Diseño del estudio	ECA asignación aleatoria simple sin estratificación en una proporción de 1:1.
Población	Pacientes adultos mayores de 18 años con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio, con evidencia clínica de estertores, crepitantes y SatO2 <94%.
Número de participantes	Un total de 11,330 pacientes de estos pacientes, 64 pacientes no tenían consentimiento para el seguimiento, lo que dejaba 11.266 en los análisis por intención a tratar. Se asignó un total de 2750 pacientes para recibir remdesivir, 954 para hidroxiclороquina, 1399 pacientes recibieron lopinavir/ritonavir comparado con 1372 los cuales fueron terapia estandar, 2063 para interferón (incluidos 651 para interferón más lopinavir) y 4088 para ningún fármaco de prueba.
Intervención	Lopinavir/ritonavir tableta 200 mg/50 mg o solución oral de lopinavir/ ritonavir 80mg/20mg por 5 ml más terapia estándar Lopinavir/ritonavir mas interferón IFN-β-1 ^a más terapia estándar (suspendido)
Comparador	Remdesivir de 5 mg/ml con un volumen suficiente para permitir la extracción de 20 ml (100 mg de remdesivir) más terapia estándar. Hidroxiclороquina tableta 200 mg más terapia estándar. Terapia estándar de atención en un momento y lugar en el que ese medicamento estaba disponible localmente (excepto que cuando el interferón se administraba solo con lopinavir, sus controles eran pacientes que solo recibían lopinavir) Terapia estándar fue definido como manejo integral al momento del ingreso.
Tiempo de seguimiento	Porcentaje de pacientes con clasificación de gravedad escala de NEWS a los 29 días. Tiempo hasta una mejora clínica (escala NEWS). Tiempo hasta el egreso (categorías 1 o 2 de la escala NEWS) desde el ingreso. Estado clínico del sujeto hasta los 29 días. Incidencia del nuevo uso de ventilación mecánica durante los 29 días. Hospitalización durante los 29 días.



	<p>Duración de la hospitalización (días).</p> <p>Mortalidad en el hospital, día 28, día 90.</p> <p>Incidencia acumulada de eventos adversos graves (AAG) en los primeros 28 días.</p> <p>Incidencia acumulada de eventos adversos (EA) de Grado 3 y 4 en los primeros 28 días.</p>
Resultados	<p>Se presentaron 1253 muertes intrahospitalarias. El riesgo de muerte intrahospitalaria de Kaplan-Meier hasta el día 28 fue del 11,8% a nivel global; Los factores de riesgo asociados a mortalidad fueron la edad (20,4% si ≥ 70 años y 6,2% si <50 años), el estado de la ventilación (39,0% si el paciente ya estaba recibiendo ventilación y 9,5% en caso de no tener ventilación mecánica).</p> <p>Cuando se comparó el grupo de lopinavir/ritonavir solo el 10% presentaron el evento de mortalidad (148/1399) comparado con el grupo control el cual fue de 10%, (216/2050), no se evidencia diferencia significativa entre los grupos (RR, 1,00; IC del 95%, 0,79 a 1,25; $p = 0,97$).</p> <p>Los resultados secundarios preespecificado fueron la ventilación y el tiempo hasta el egreso, ninguna de las intervenciones farmacológicas mostró beneficios con respecto a los desenlaces de inicio de la ventilación entre los pacientes que aún no recibían ventilación.</p> <p>Cuando se comparó el desenlace de ventilación mecánica el grupo con lopinavir/ritonavir se presentaron en 126/1399 (9%) y en el grupo control fueron 121/1372 (8.8%).</p>
Conclusiones	<p>Estos regímenes de remdesivir, hidroxiclороquina, lopinavir e interferón tuvieron poco o ningún efecto en los pacientes hospitalizados con Covid-19, como lo indica la mortalidad general, el inicio de la ventilación y la duración de la estancia hospitalaria.</p>
Limitaciones	
Fuentes de financiación	<p>La OMS fue el copatrocinador mundial y los gobiernos los copatrocinadores nacionales.</p>



Treating COVID-19 with Chloroquine(29)	
Autor, año	Huang et al 2020
Lugar de estudio (país, ámbito)	China, Sun Yat sen Memorial Hospital of Sun Yat sen University
Diseño del estudio	Ensayo clinico no aleatorizado
Población	Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de neumonía por SARS CoV-2.
Número de participantes	82 participantes, Cloroquina (n=10) Lopinavir/ritonavir (n=12)
Intervención	Cloroquina 500 mg vo cada 12 horas por 10 días
Comparador	Lopinavir/ritonavir 400mg/100 mg cada 12 horas por 10 días
Tiempo de seguimiento	<p>Tiempo de transformación viral negativo.</p> <p>Mortalidad por causas especificas a los 30 días</p> <p>Mortalidad por todas las causas en 30 días</p> <p>Puntuación SOFA</p> <p>Duración total de la hospitalización</p> <p>Duración de la estancia en la UCI</p>
Resultados	<p>No se evidencia diferencia significativa en el grupo de cloroquina a los 14 días, comparado con el grupo de lopinavir/ritonavir, al evaluar el desenlace de PCR negativo (RR 1,09; IC 95% 1-1,33).</p> <p>Realizaron un análisis al grupo de cloroquina comparado con lopinavir/ritonavir a los 10 días y 7 días, no se evidenció diferencia en el desenlace de PCR negativo, a los 10 días (RR 1,20; IC 95% 0,84-2,00) y 7 días (RR 1,20; IC 95% 0,60-2,40),</p> <p>Con respecto al desenlace de alta hospitalaria al día 14 el grupo de cloroquina 100% (n=10) dieron egreso hospitalario, comparado con el grupo de lopinavir/ritonavir 50% (n=6); evidenciándose una diferencia significativa entre los grupos (RR 2,00; 95% IC 1,33-4,00). Al momento del egreso a los 10 días, cuando se evaluó al grupo</p>



	<p>cloroquina 80% (n=8), comparado con lopinavir/ritonavir 58,33% (n=7), no se evidenciaron diferencia significativa (RR 1,37; IC 95% 0,80-2,80) entre los grupos.</p> <p>Para los desenlaces de eventos adversos, se presentaron 9 reportes (90%), dados por diarrea, náuseas y dolor abdominal, comparado con el grupo de lopinavir ritonavir el cual fueron en 10 pacientes (83,33%).</p> <p>No se registraron resultados para los desenlaces de mortalidad por causas específicas a los 30 días y mortalidad por todas las causas en 30 días.</p>
Conclusiones	Nuestros resultados preliminares sugieren que la cloroquina podría ser una opción eficaz y económica entre muchas terapias propuestas
Limitaciones	Protocolo, resultados incompletos
Fuentes de financiación	No registra



The Efficacy of LPV/r and Arbidol Against Novel Coronavirus Infection (ELACOI) A Trial of in Adults Hospitalized with SARS CoV-2(30)	
Autor, año	Yueping Li 2020.
Lugar de estudio (país, ámbito)	China, Guangdong, Hospital Guangzhou Eighth People's.
Diseño del estudio	Ensayo Clínico, asignación paralela.
Población	Los participantes seleccionados tenían una edad promedio 40 años (14,7 años), hombres 46,5%(n=40), con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR de frotis faríngeo, un estado clínico leve, definido como síntomas clínicos leves pero sin signos de neumonía en las imágenes o estado clínico moderado, definido como fiebre, síntomas respiratorios y neumonía en las imágenes; Los siguientes hallazgos de laboratorio: creatinina $\leq 110 \mu\text{mol/L}$, tasa de aclaramiento de creatinina (TFGe) $\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) $\leq 5 \times \text{LSN}^*$, y bilirrubina total (TBIL) $\leq 2 \times \text{LSN}$.
Número de participantes	86 participantes LPV/r (n = 34) Arbidol (n = 35) Control (n = 17)
Intervención	Grupo A: Tratamiento estándar más lopinavir (200 mg) /ritonavir (50 mg) (oral, cada 12 h, cada vez 2 comprimidos de cada uno, tomándose durante 7-14 días).
Comparador	Grupo B: Tratamiento estándar más un régimen arbidol (100 mg) (oral, cada 12 h, 200 mg cada vez, durante 7-14 días). En el grupo C tratamiento Estándar
Tiempo de seguimiento	Tiempo de seguimiento de medición de los desenlaces (si son diferentes según desenlace especificar)
Resultados	
	El desenlace de seroconversión de positivo a negativo de la prueba ácido nucleico del SARS-CoV-2 fue de 9,0 días (DE 5,0 días) en el grupo LPV/r, en el grupo de arbidol 9,1 días (DE 4,4 días) y 9,3 días (DE 5,2 días) y en el grupo control, sin diferencia estadística entre ellos ($p = 0,981$). Después de 7 días de tratamiento, las tasas de conversión de positivo a negativo del ácido nucleico del SARS-CoV-2, del resultado tomado del frotis faríngeo, el grupo LPV/r, el grupo arbidol y el grupo de control fueron del 35,3% (12/34), 37,1% (13/35) y 41,2% (7/17), respectivamente, y no presentaron diferencia estadística entre los tres grupos ($p=0,966$).



	<p>Después de 14 días de tratamiento, la conversión de positivo a negativo del ácido nucleico del SARS-CoV-2 fue del 85,3% (29/34), 91,4% (32/35) y 76,5% (13/17), respectivamente, en el grupo LPV/r, el grupo arbidol y el grupo control, no presentaron diferencias estadísticas significativa entre ellos ($p=0,352$). Durante el seguimiento de 21 días, la incidencia acumulada de conversión positiva a negativa del ácido nucleico del SARS-CoV-2 en frotis faríngeos no mostró diferencia significativa entre los tres grupos.</p> <p>Los síntomas de disminución de temperatura, la tasa de resolución de la tos y la tasa de mejoría en las imágenes de TC de tórax en los días 7 y 14 no mostraron ninguna diferencia estadística entre los tres grupos ($p > 0,05$).</p> <p>En el día 7, cuando se describió el deterioro del estado clínico leve/moderado al estado clínico grave/crítico, el grupo de LPV/r, presentó 8/34 (23,5%), el grupo arbidol 3/35 (8,6%) y el grupo control 2/17 (11,8%) sin diferencia significativa ($p = 0,206$).</p> <p>Para descartar la influencia del tiempo desde el inicio hasta el tratamiento del estado clínico, comparamos el tiempo desde el inicio de síntomas hasta el tratamiento de los pacientes que se deterioraron a un estado clínico grave/crítico (5; IQR: 2-8 días) con aquellos que no lo hicieron (4; IQR:2-7 días) y no encontraron ninguna diferencia significativa entre ellos ($p = 0,619$).</p> <p>Durante el seguimiento, 12 pacientes (35,3%) del grupo LPV/r experimentaron eventos adversos, que incluían diarrea (9/34 ;26,5%), pérdida de apetito (5/34; 14,7%) y elevación de ALT, más de 2,5 veces por encima del límite normal (1/21; 4,8%), además, 5 pacientes (14,3%) del grupo de arbidol experimentaron efectos adversos, como diarrea (3/35, 8,6%) y náuseas (2/34, 5,9%).</p>
Conclusiones	La monoterapia con LPV/r o arbidol presenta pocos beneficios para mejorar el resultado clínico de los pacientes hospitalizados con COVID-19 leve/moderado en lugar de la atención de apoyo.
Limitaciones	Se reconoce que el tamaño de muestra era pequeño, el estudio no incluyó pacientes en condición clínica grave, críticamente enfermos o pacientes con mayor riesgo de mal resultado con muchas comorbilidades y se realizó en un solo centro. En tercer lugar, el estudio no fue completamente cegado, lo que posiblemente influyó en el resultado hasta cierto punto. Continuaremos siguiendo a estos pacientes para evaluar su pronóstico a largo plazo. No obstante, como ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado, este estudio aún podría proporcionar sugerencias significativas para la aplicación adecuada de LPV / ry arbidol en el tratamiento de COVID-19.
Fuentes de financiación	Este estudio fue apoyado por el proyecto 2018ZX10302103-002, 2017ZX10202102-003-004, y la especialidad de enfermedades infecciosas de la especialidad clave clínica de alto nivel de Guangzhou (2019-2021).

*Límite superior normal



Anexo 7 Solapamiento estudios primarios en RSL

Comparación	artículo/RVS	Betsy Ann Joseph 2020	Saad Alhumaid 2020	Anusuya Bhattacharyya 2020	Francisca Verdugo-Paiva 2020	Timotius Ivan Hariyanto 2020
ECA						
LPV/r vs UMF SOC	Li et al 2020	X	X	X	X	
LPV/r vs SOC	Cao et al 2020	X	X	X	X	
LPV/r + RV+IFNβ1b LPV/r	Hung et al 2020	X	X	X		
LPV/r + RV + SOC vs SOC	Horby et al 2020		X			
LPV/r + RV + SOC vs SOC	Pan et al 2020		X			
CQ vs LPV/r	Huang et al 2020	X		X		
Ensayo clínico no aleatorizado						
FPV+IFNα1b LPV/r + IFNα1b	Cai et al 2020	X	X			
OBSER						
LPV/r + IFNα2b vs UMF+IFNα2b	Zhu et al 2020	X	X	X		
LPV/r + UMF vs LPV/r	Deng et al 2020	X	X	X		
LPV/r vs Corticosteroid	Yan et al 2020	X	X	X		
LPV/r + HCQ+TZ vs LPV/r	Capra et al 2020	X				
LPV/r + UMF vs LPV/r	Lan et al 2020	X	X			
LPV/r vs LPV/r + IFNα2b	Liu et al 2020	v				
LPV/r vs UMF o no terapia	Jun et al 2020		X			
LPV/r vs HCQ	Kim et al 2020	X		X		
HCQ+AZ+ LPV/r vs HCQ+AZ	Panagopoulos et al 2020	X				
LPV/r vs UMF o LPV/r + UMF+ no terapia	Wen et al 2020		X			
DP vs LPV/r	Zhang et al 2020	X				
LPV/r vs SOC	Yu et al 2020	X				
LPV/RTV+ IFN-a vs IFN- + LPV/RTV +RIV	Yuan et al 2020		X			
LPV/r/ arbidol/LPV/r+Arbidol/ IFN/ LPV/r+IFN/ LPV/r+Daraunavir /LPV/r+BD/arbidol TDS vs SOC	Shi et al 2020			X		
LPV/r + HCQ VS SOC	Lecronier et al 2020			X		
LPV/r VS HCQ	Karolyi et al 2020			X		
LPV/r UMF+IFN	Ye et al 2020	X	X	X		



Anexo 8. Perfiles de evidencia GRADE

Autor(es): Grupo desarrollador de la revisión

Pregunta: Lopinavir/ritonavir comparado con terapia estandar para el tratamiento de pacientes con COVID-19 ^a

Configuración: Hospitalización

Bibliografía: Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 May 7;382(19):1787-1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32187464; PMCID: PMC7121492.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Lopinavir/ritonavir	terapia estandar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Duración de la estancia hospitalaria (seguimiento: media 28 días ; evaluado con : escala de siete categorías; Escala de: 0 a 7)^{bc}

1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	muy serio ^e	ninguno	99	100	-	HR 1.31 días más alto. (0.95 más alto. a 1.85 más alto.)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	------------------------	---------	----	-----	---	---	------------------	---------

Estado clínico (seguimiento: media 30 días ; evaluado con : escala de siete categorías)^f



Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Lopinavir/ritonavir	terapia estandar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	muy serio ^g	ninguno	99	100	-	HR 1.01 más alto. (0.76 más alto. a 1.34 más alto.)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Tasa de mortalidad (seguimiento: media 28 días ; evaluado con : Presentación del evento)

1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	muy serio ^{e,j}	ninguno	19/99 (19.2%)	25/100 (25.0%)	RR 0.77 (0.45 a 1.30) ⁱ	57 menos por 1000 (de 138 menos a 75 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	---------	---------------	----------------	---------------------------------------	---	--------------	---------

Duración de estancia en unidad de cuidados intensivos (seguimiento: media 28 días ; evaluado con : Presentación del evento.)^k

1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^l	ninguno	La duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) el grupo de LPV/r fue más corta comparado con el grupo estándar, (promedio de 6 días frente a 11 días; diferencia: -5 días; IC del 95%, -9 días a 0 días).				⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---	--	--	--	------------------	---------

Duración de ventilación mecánica (seguimiento: media 28 días ; evaluado con : tiempo desde la intubación orotraqueal, hasta la muerte.)



Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Lopinavir/ritonavir	terapia estandar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^e	ninguno	La duración de ventilación mecánica, para el grupo de LPV/r presentó una media de 4 días (3-4 días), comparado con los del manejo estándar de 5 (3-9 días), sin diferencia -1 día (-4 a 2 días).				⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

Eventos adversos (seguimiento: media 28 días ; evaluado con : escala del National Cancer Institute, versión 4.0.)

1	ensayos aleatorios	serio ^m	no es serio	no es serio	serio ⁿ	ninguno	46/99 (46.5%)	49/100 (49.0%)	RR 0.95 (0.71 a 1.27) ^o	25 menos por 1000 (de 142 menos a 132 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---------------	----------------	---------------------------------------	--	--------------	---------

Aclaramiento viral (seguimiento: media 28 días ; evaluado con : conversión de la carga de ARN)

1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^e	ninguno	Un total de 69 pacientes (35%) que tenían una muestra positivo de PCR. La carga viral media de ARN inicial fue ligeramente superior en el grupo de LPV/r que en el grupo de terapia estándar (4,4 ± 2,0 log10 copias por mililitro frente a 3,7 ± 2,1). Las cargas de ARN viral a lo largo del tiempo no difirieron entre el grupo de LPV/r y los que recibieron la terapia estándar.				⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---	--	--	--	--------------	---------

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones



- a. La población seleccionada fueron de china, con edad promedio 58 años, hombres 60.3%, con saturación <94%, niveles de oxigenación < 300 mm Hg.
- b. Definido con la necesidad de, oxígeno suplementario, ventilación invasiva y no invasiva, agentes antibióticos, soporte vasopresor, terapia de reemplazo renal y oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).
- c. Medido desde el ingreso hasta mejoría medica dado por dos puntos de la escala de siete categorías o alta hospitalaria.
- d. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel dado que se presentan preocupaciones en el sesgo por desviaciones en las intervenciones y en la medida del resultado
- e. Tamaño muestral pequeño. El IC 95% cruza umbral de beneficios y daños.
- f. definido como un aumento de una categoría en la escala de siete categorías registrada en el protocolo.
- g. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles, dado que hay muy serias limitaciones en los intervalos de confianza, es amplio y pasa por un punto crítico /0,75), Tamaño muestral pequeño. El IC 95% cruza umbral de beneficios y daños.
- h. Riesgo de sesgo para este desenlace : bajo riesgo en todos los dominios
- i. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles, dado que hay muy serias limitaciones en la precisión, dado que los intervalos de confianza es amplio y pasa por dos puntos críticos (0,75;1,25), adicional tamaño muestral pequeño.
- j. Resultado extraído de la información aportada en el estudio.
- k. Evaluado por el tiempo cursado desde el ingreso a la unidad de cuidado intensivo, hasta la muerte o recuperación.
- l. Tamaño muestral pequeño.
- m. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel dado que hay serias limitaciones en el dominio de riesgo de sesgos, alto riesgo de sesgos derivados de la ausencia de cegamiento y en la medición de los resultados.
- n. se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles, dado que hay muy serias limitaciones en los intervalos de confianza, es amplio y pasa por dos puntos críticos (0,75;1,25); además el tamaño de muestra es pequeño.
- o. Calculado a partir de los datos extraídos del artículo.



Autor(es): Grupo desarrollador de la revisión


Pregunta: Terapia combinada comparado con terapia estandar para el tratamiento de pacientes con COVID-19 ^{abc}

Configuración: Hospitalización


Bibliografía: Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Eng (Beijing, China). 2020 Oct;6(10):1192–8.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	terapia combinada	terapia estandar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Tiempo de aclaramiento viral (seguimiento: media 14 días ; evaluado con : 02 resultados negativos en 24 horas)

1	estudios observacionales	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^e	ninguno	La mediana del tiempo de eliminación viral para los pacientes tratados con favipiravir, se estimó en 4 días (IQR: 2,5-9), siendo menor que en el grupo de lopinavir/ritonavir el cual fue de 11 días (IQR: 8–13) (P <0,001). El análisis multivariado mostró que había dos factores estadísticamente significativos en el modelo para la reducción de la carga viral: la terapia antiviral (OR = 3,1; IC 95% 1,0-9,7) y fiebre (OR = 3,6; IC 95% 1,0-12,4).			 BAJA	CRÍTICO
---	--------------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---	--	--	---	---------

Eventos adversos (seguimiento: media 4 días ; evaluado con : cuestionario estandarizado)

1	estudios observacionales	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^f	ninguno	4/35 (11.4%)	25/45 (55.6%)	RR 0.21 (0.08 a 0.54)	439 menos por 1000 (de 511 menos a 256 menos)	 BAJA	CRÍTICO
---	--------------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--------------	---------------	--------------------------	---	---	---------

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo



Explicaciones

- a. La terapia combinada fue definida en el grupo A como: Interferón alfa. El grupo B: Interferón alfa + lopinavir/ritonavir y el grupo C: Favipiravir + lopinavir/ritonavir
- b. La terapia estándar fue definida como oxígeno, rehidratación oral e intravenosa, electrolitos, antipiréticos, analgésicos y antieméticos.
- c. La población seleccionada fueron de china, pacientes en edades de 15 a 68 años, durante la estancia hospitalaria.
- d. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel dado que se evidencia una condición crítica al evaluar el estudio con la herramienta de ROBINS I, en los dominios de confusión, participantes en el estudio, intervenciones y selección de resultados.
- e. Tamaño muestral pequeño.
- f. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles dado que hay muy serias limitaciones, dado por los intervalos de confianza son amplio y pasan por dos puntos críticos (0,15;0,26), tamaño muestral pequeño.



Autor(es): Grupo desarrollador de la revisión


Pregunta: terapia combinada con lopinavir/ritonavir comparado con lopinavir/ritonavir para el tratamiento de pacientes con COVID-19 ^{ab}

Configuración: Hospitalización


Bibliografía: IF H, KC L, EY T, Liu R, TW C, MY C, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet (London, England) [Internet]. 2020;395(10238):1695–704. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/b5ceff2f01b46e47f7bd5ad3c376870ab404c2f3>

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	terapia combinada con lopinavir/ritonavir	lopinavir/ritonavir	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Aclareamiento viral (seguimiento: media 30 días ; evaluado con : Prueba de PCR SARS-CoV 2)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^c	ninguno	86	41	-	HR 4.37 más alto. (1.86 más alto. a 10.24 más alto.)	 BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	------------------------	---------	----	----	---	--	---	---------


Mejoría clínica (seguimiento: media 30 días ; evaluado con : escala de NEWS)

1	ensayos aleatorios	muy serio ^d	no es serio	no es serio	muy serio ^e	ninguno	86	41	-	HR 3.92 (1.66 más alto. a 9.23 más alto.)	 MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	------------------------	-------------	-------------	------------------------	---------	----	----	---	---	---	---------




Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	terapia combinada con lopinavir/ritonavir	lopinavir/ritonavir	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Eventos adversos (seguimiento: media 30 días ; evaluado con : no definido por los autores)

1	ensayos aleatorios	muy serio ^f	no es serio	no es serio	muy serio ^g	ninguno	41/86 (47.7%)	20/41 (48.8%)	RR 0.98 (0.67 a 1.43) ^h	10 menos por 1000 (de 161 menos a 210 más)	 MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	------------------------	-------------	-------------	------------------------	---------	---------------	---------------	--	---	---	---------

Duración de estancia hospitalaria (seguimiento: media 30 días ; evaluado con : egreso del paciente)

1	ensayos aleatorios	serio ⁱ	no es serio	no es serio	serio ^j	ninguno	9	15	-	MD 5.5 días más alto. (0 a 0)	 BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---	----	---	--	--	---------

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. La triple terapia fue definida con Lopinavir/ritonavir, ribavirina, Interferón Beta-1B.
- b. La población seleccionada fue de China, pacientes con promedio de edad 52 años), Hombres 54%
- c. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles, dado que hay muy serias limitaciones en la precisión, dado que el intervalo de confianza es amplio y pasa por dos puntos críticos (3,27;5,46), además tamaño de muestra pequeño.
- d. Riesgo de sesgo alto, presenta algunas preocupaciones en sesgo debido a desviaciones en intervenciones previstas y un alto riesgo de sesgo en medicion de resultados
- e. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles, dado que hay muy serias limitaciones en la precisión, dado que el intervalo de confianza es amplio y pasa por dos puntos críticos (2,9;4,9), además tamaño de muestra pequeño.
- f. Alto riesgo de sesgo por presentar sesgo de riesgo alto en medicion de resultados
- g. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles, dado que hay muy serias limitaciones en la precisión, dado que el intervalo de confianza es amplio y pasa por dos puntos críticos (0,75;1,25), además tamaño de muestra pequeño.



La salud
es de todos

Minsalud

h. Datos extraído de los resultados del estudio

i. Riesgo de sesgo global algunas preocupaciones, debido a sesgo en desviaciones de intervenciones previstas y sesgo en la selección del resultado informado

j. Tamaño de muestra pequeño.



Autor(es): Grupo desarrollador de la revisión


Pregunta: Terapia combinada comparado con terapia estandar para el tratamiento de pacientes con COVID-19 ^{abc}

Configuración: Hospitalización


Bibliografía: 1. Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet [Internet]. 2020;396(10259):1345-1352. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02202579/full>. 2. Consortium - W H O Solidarity Trial, Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandria M, Restrepo AMH, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results. medRxiv [Internet]. 2020; Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/4db0d88be0f7d072087fc1b67d8ea05ee288b028>

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	terapia combinada	terapia estandar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Tasa de mortalidad (seguimiento: rango 28 días a 6 meses ; evaluado con : presentación del evento)

1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^e	ninguno	374/1242 (30.1%)	767/2657 (28.9%)	RR 1.00 (0.79 a 1.25)	0 menos por 1000 (de 61 menos a 72 más)	 MODERADO	CRÍTICO
----------------	--------------------	--------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	------------------	------------------	--------------------------	---	---	---------


Mortalidad (seguimiento: rango 28 días a 90 días ; evaluado con : presentar el evento)

1 ²	ensayos aleatorios	no es serio ^f	no es serio	no es serio	muy serio ^g	ninguno	148/1399 (10.6%)	216/2050 (10.5%)	RR 1.00 (0.79 a 1.25)	0 menos por 1000 (de 22 menos a 26 más)	 BAJA	CRÍTICO
----------------	--------------------	--------------------------	-------------	-------------	------------------------	---------	------------------	------------------	--------------------------	---	---	---------




Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	terapia combinada	terapia estandar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		


Duración de la estancia hospitalaria (seguimiento: rango 28 días a 6 meses ; evaluado con : no definido por los autores)

1 ¹	ensayos aleatorios	muy serio ^h	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1656	3424	-	mean 11 días más alto. (5 más alto. a 28 más alto.)	 BAJA	CRÍTICO
----------------	--------------------	------------------------	-------------	-------------	-------------	---------	------	------	---	--	---	---------

Progresaron a ventilación mecánica (seguimiento: rango 28 días a 6 meses ; evaluado con : no definido por los autores)

1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio ^d	no es serio	no es serio	serio ⁱ	ninguno	152/1556 (9.8%)	146/1372 (10.6%)	RR 1.15 (0.95 a 1.39)	16 más por 1000 (de 5 menos a 42 más)	 MODERADO	CRÍTICO
----------------	--------------------	--------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	-----------------	------------------	--------------------------	---	---	---------


Progresión a ventilación mecanica (seguimiento: media 28 días ; evaluado con : no definido por los autores)

1 ²	ensayos aleatorios	no es serio ^e	no es serio	no es serio	serio ⁱ	ninguno	126/1399 (9.0%)	121/1372 (8.8%)	RR 1.02 (0.80 a 1.30) ^k	2 más por 1000 (de 18 menos a 26 más)	 MODERADO	CRÍTICO
----------------	--------------------	--------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------------	---	---	---------




Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	terapia combinada	terapia estandar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Alta hospitalaria (seguimiento: media 28 días ; evaluado con : no definido por los autores)

1 ¹	ensayos aleatorios	serio ¹	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	1115/1616 (69.0%)	2397/3424 (70.0%)	RR 0.98 (0.91 a 1.05)	14 menos por 1000 (de 63 menos a 35 más)	 BAJA	CRÍTICO
----------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	-------------------	-------------------	---------------------------------	---	---	---------

eventos adverso serio (requerir terapia de sustitución renal) (seguimiento: media 28 días ; evaluado con : necesidad de diálisis peritoneal/hemodialisis)

1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio ^f	no es serio	no es serio	muy serio ^a	ninguno	66/1588 (4.2%)	140/3348 (4.2%)	RR 0.99 (0.75 a 1.32)	0 menos por 1000 (de 10 menos a 13 más)	 BAJA	CRÍTICO
----------------	--------------------	--------------------------	-------------	-------------	------------------------	---------	----------------	-----------------	---------------------------------	--	---	---------

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. La terapia combinada incluyo corticoide (dexametasona o prednisolona, succinato sódico de metilprednisolona), Hidroxicloroquina, Lopinavir/Ritonavir, azitromicina, plasma convaleciente y tocilizumab.
- b. La población seleccionada fueron de Reinos Unidos, 176 hospitales, la edad promedio fue 52 años, hombre 54%, con infección por SARS-CoV-2 clínicamente sospechada o confirmada por laboratorio.
- c. La población 2 seleccionada fueron de 405 Hospitales en 30 países en las seis regiones de la OMS.
- d. Evaluado con herramienta RoB 2 calidad global de la evidencia baja
- e. evaluado con herramienta RoB 2 calidad global de la evidencia baja
- f. Evaluado con herramienta RoB 2 calidad global de la evidencia baja
- g. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, dado que hay serias limitaciones en la precisión, dado por intervalo de confianza amplio y pasa por un punto critico. (1,25). Además el tamaño de muestra es pequeño.
- h. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel dado que hay serias limitaciones en el dominio de riesgos de sesgos, evaluado con herramienta RoB 2 calidad global de la evidencia con algunas preocupaciones por sesgo en la medicion de resultados
- i. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, dado que hay serias limitaciones en la precisión, dado por intervalo de confianza amplio y pasa por un punto critico. (1,25).



j. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, dado que hay serias limitaciones en la precisión. Tamaño muestral pequeño. IC 95% cruza umbral de beneficios y daños.

k. resultado extraído de la información del artículo

l. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles dado que hay muy serias limitaciones en el dominio de riesgo de sesgos, alto riesgo de sesgo por la falta de cegamiento del estudio

Referencias

1. Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet [Internet]; 2020.

2. Consortium - W H O Solidarity Trial, Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandria M, Restrepo AMH, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results. medRxiv [Internet]. 2020; Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/4db0d88be0f7d072087fc1b67d8ea05ee288b028>.



Autor(es): Grupo desarrollador de la revisión

Pregunta: Cloroquina comparado con lopinavir/ritonavir para el tratamiento de pacientes con COVID-19 ^a

Configuración: Hospitalización

Bibliografía: Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with chloroquine. J Mol Cell Biol. 2020;12(4):322–5.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cloroquina	lopinavir/ritonavir	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Aclaramiento viral (seguimiento: media 14 días ; evaluado con : no registrado por los autores)


1	ensayos aleatorios	Muy serio ^b	no es serio	no es serio	muy serio ^c	ninguno	10/10 (100.0%)	11/12 (91.7%)	RR 1.09 (1.00 a 1.33) ^d	83 más por 1000 (de 0 menos a 303 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	------------------------	-------------	-------------	------------------------	---------	----------------	---------------	---------------------------------------	--	------------------	---------

Estancia hospitalaria (seguimiento: media 14 días ; evaluado con : no registrado por los autores)

1	ensayos aleatorios	Muy serio ^b	no es serio	no es serio	muy serio ^e	ninguno	10/10 (100.0%)	6/12 (50.0%)	RR 2.00 (1.33 a 4.00) ^f	500 más por 1000 (de 165 más a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	------------------------	-------------	-------------	------------------------	---------	----------------	--------------	---------------------------------------	--	------------------	---------

Eventos adversos (seguimiento: media 14 días ; evaluado con : no registrado por los autores)



Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cloroquina	lopinavir/ritonavir	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	Muy serio ^b	no es serio	no es serio	muy serio ^g	ninguno	9/10 (90.0%)	10/12 (83.3%)	RR 1.08 (0.78 a 1.50)	67 más por 1000 (de 183 menos a 417 más)	 MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. los pacientes seleccionados fueron de china, mayores de 18 años, con diagnóstico de neumonía por sar cov2.
- b. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel dado que hay serias limitaciones en el dominio de riesgo de sesgos, alto riesgo de sesgos derivados del proceso de aleatorización, alto riesgo de sesgos en la medición e información de los resultados.
- c. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, dado que hay serias limitaciones en la precisión, el intervalo de confianza es amplio y pasa por un punto crítico (0,75).
- d. Se realizó un análisis por subgrupo a los 7 y 10 días sin registrar diferencia en el desenlace de PCR negativo, a los 10 días (RR 1,20; IC 95% 0,84-2,00) y 7 días (RR 1,20; IC 95% 0,60-2,40),
- e. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles, dado que hay muy serias limitaciones en la precisión, el intervalo de confianza es amplio y pasa por dos puntos críticos (1,50;2,50), además del pequeño tamaño de muestra.
- f. se realizó un análisis al momento del egreso, a los 10 días, cuando se evaluó al grupo cloroquina 80% (n=8), comparado con lopinavir/ritonavir 58,33% (n=7), no se evidenciaron diferencia significativa (RR 1,37; IC 95% 0,80-2,80) entre los grupos.
- g. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles, dado que hay muy serias limitaciones en la precisión, el intervalo de confianza es amplio y pasa por un punto crítico (1,25), además del pequeño tamaño de muestra.



Autor(es): Grupo desarrollador de la revisión

Pregunta: Terapia estandar mas lopinavir/ritonavir comparado con terapia estandar mas arbidol para el tratamiento de pacientes con COVID-19 ^a

Configuración: Hospitalización

Bibliografía: Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. Med [Internet]. 2020;1(1):105-113.e4. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/bfe65bf5f8ff7154dd1c262df13558f5160ea334>

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	terapia estandar mas lopinavir/ritonavir	terapia estandar mas arbidol	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Duración de aclaramiento viral SARS-CoV 2 (seguimiento: media 14 días ; evaluado con : prueba molecular)^b

1	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	El aclaramiento viral de SARS-CoV-2 fue de 9,0 días (DE 5,0 días) en el grupo LPV/r, en el grupo de arbidol 9,1 días (DE 4,4 días) y 9,3 días (DE 5,2 días) en el grupo control, sin diferencia entre ellos (p = 0,981).		⊕⊕○○ BAJA		CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---	--	--------------	--	---------


comparación entre LPV/r vs Arbidol para aclaramiento viral SARS-CoV 2 (seguimiento: media 14 días ; evaluado con : prueba molecular)^b

1	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	muy serio ^f	ninguno	29/34 (85.3%)	32/35 (91.4%)	RR 0.93 (0.79 a 1.11) ^g	64 menos por 1000 (de 192 menos a 101 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	------------------------	---------	---------------	---------------	--	---	------------------	---------



Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	terapia estandar mas lopinavir/ritonavir	terapia estandar mas arbidol	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Eventos adversos (seguimiento: media 14 días ; evaluado con : no descrito por los autores)

1	ensayos aleatorios	serio ^h	no es serio	no es serio	muy serio ⁱ	ninguno	12/34 (35.3%)	5/35 (14.3%)	RR 0.40 (0.16 a 1.03) ^a	86 menos por 1000 (de 120 menos a 4 más)	 MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	------------------------	---------	---------------	--------------	--	---	---	---------

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Los participantes seleccionados fueron de china con edad promedio 40 años, hombres 46,5%, con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR de frotis faríngeo, un estado clínico leve, definido como síntomas clínicos leves pero sin signos de neumonía en las imágenes o estado clínico moderado, definido como fiebre, síntomas respiratorios y neumonía en las imágenes; Los siguientes hallazgos de laboratorio: creatinina $\leq 110 \mu\text{mol/L}$, tasa de aclaramiento de creatinina (TFGe) $\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) $\leq 5 \times \text{LSN}^*$, y bilirrubina total (TBIL) $\leq 2 \times \text{LSN}$
- b. Las muestras recolectadas fueron de nariz y garganta
- c. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel dado que hay serias limitaciones en el dominio de riesgo de sesgos, herramienta RoB2 riesgo de sesgo global, alguna preocupaciones en sesgo en la releccion del resultado informado, no hay protocolo con analisis estadistico disponible.
- d. Tamaño muestral pequeño
- e. Se realizó un análisis subgrupos. Siete días de tratamiento, grupo LPV/r, el grupo arbidol y el grupo control fueron del 35,3% (12/34), 37,1% (13/35) y 41,2% (7/17), ($p = 0,966$). Catorce días de tratamiento grupo LPV/r, grupo arbidol y el grupo control fueron del 85,3% (29/34), 91,4% (32/35) y 76,5% (13/17), ($p = 0,352$). Sin diferencia entre los tres grupos.
- f. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles, dado que hay serias limitaciones en la precisión, el intervalo de confianza es amplio y pasa por un punto critico (0,69;1,16), además el tamaño de muestra es muy pequeño.
- g. calculado a partir de los resultados obtenidos.
- h. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel dado que hay serias limitaciones en el dominio de riesgo de sesgos, herramienta RoB2: riesgo de sesgo global, alguna preocupaciones en sesgo en la releccion del resultado informado, no hay protocolo con analisis estadistico disponible
- i. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, dado que hay serias limitaciones en la precisión, el intervalo de confianza es amplio y pasa por un punto critico (0,75), además el tamaño de muestra es muy pequeño.



Anexo 9. Protocolos de revisiones y estudios en curso

Titulo	Autores	Registro
Favipiravir, lopinavir/ritonavir or combination therapy: a randomised, double blind, 2x2 factorial placebo-controlled trial of early antiviral therapy in COVID-19	Unit, University College London Comprehensive Clinical Trial	NCT04499677
Hydroxychloroquine and Lopinavir/ Ritonavir to Improve the Health of People With COVID-19: "The Hope Coalition - 1"	Cardresearch	NCT04403100
Lopinavir/ Ritonavir, Ribavirin and IFN-beta Combination for nCoV Treatment	Kong, The University of Hong	NCT04276688
Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Positive Patients With Cancer and Immune Suppression in the Last Year	Institute, OHSU Knight Cancer	NCT04455958
OUTpatient Treatment of COVID-19 in Patients With Risk Factor for Poor Outcome	NCT04365582	NCT04365582
Public health emergency SOLIDARITY trial of treatments for COVID-19 infection in hospitalized patients	ISRCTN83971151	IS-RCTN83971151
Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy	Oxford, University of	NCT04381936
Randomized, open-label, controlled trial for evaluating of the efficacy and safety of Baloxavir Marboxil, Favipiravir, and Lopinavir-Ritonavir in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) patients	ChiCTR2000029548	ChiCTR2000029548
Retracted due to lack of patient A multicenter, randomized, open label, controlled trial for the efficacy and safety of ASC09/ Ritonavir compound tablets and Lopinavir/ Ritonavir (Kaletra) and Arbidol tablets in the treatm	ChiCTR2000029759	ChiCTR2000029759
The effects of Favipiravir and Lopinavir/Ritonavir in treatment COVID-19	IRCT20200506047323N3	IRCT20200506047323N3
The Efficacy of Lopinavir Plus Ritonavir and Arbidol Against Novel Coronavirus Infection	NCT04252885	NCT04252885
The impact of COVID-19 treatment on the type, strength and duration of antibody and cellular immune responses in SARS-CoV-2 patients in sub-Saharan Africa Ancillary Study of the ANTICOV Study: an open-label, multicentre, randomised, adaptive platform trial of the safety and efficacy of several therapies, including antiviral therapies, versus control in mild / moderate cases of COVID-19	PACTR202010781639956	PACTR202010781639956
To compare the effectiveness of two drugs (hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir alone or combined in treating hospitalized patients with confirmed COVID-19 compared to standard of care	Melbourne, University of	AC-TRN12620000445976
TOGETHER 3 Trial. COVID-19	PACTR202007700757139	PACTR202007700757139
Treatments for COVID-19: Canadian Arm of the SOLIDARITY Trial	Centre, Sunnybrook Health Sciences	NCT04330690



Trial of Early Therapies During Non-hospitalized Outpatient Window for COVID-19	NCT04372628	NCT04372628
Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France	NCT04315948
Various Combination of Protease Inhibitors, Oseltamivir, Favipiravir, and Chloroquin for Treatment of COVID19 : A Randomized Control Trial	Hospital, Rajavithi	NCT04303299
WHO COVID-19 Solidarity Trial for COVID-19 Treatments	NCT04647669	NCT04647669
Protocol for the DisCoVeRy trial: multi-centre, adaptive, randomised trial of the safety and efficacy of treatments for COVID-19 in hospitalised adults.	Ader, Florence	NCT04315948
Umifenovir effectiveness in the treatment of COVID-19	IRCT20200322046833N1	IRCT20200322046833N1
A randomized clinical trial study, comparison of the therapeutic effects of Ivermectin, Kaletra and Chloroquine with Kaletra and Chloroquine in the treatment of patients with coronavirus 2019 (COVID-19)	Zahra Shokati	IRCT20200422047168N2
Evaluation of Atazanavir/Ritonavir effect on COVID-19 patients treatment in comparison with Lopinavir / Ritonavir	Zeinab Siami	IRCT20200504047298N1
Comparison of Lopinavir/Ritonavir or Hydroxychloroquine in Patients With Mild Coronavirus Disease (COVID-19)	Sung-Han Kim	NCT04307693
Evaluation of the efficacy and safety of favipiravir and interferon compared to lopinavir/ritonavir and interferon in moderately ill patients with COVID-19: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial	Mehdi Hassaniazad	IRCT20200506047323N3
Effectiveness of the combined treatment with hydroxycloquine and azithromycin vs lopinavir/ritonavir + hydroxycloquine in hospitalized patients with confirmed COVID-19 infection	Basque Health Service	ECT202000160523
COVID MED Trial - Comparison Of Therapeutics for Hospitalized Patients Infected With SARS-CoV-2 (COVIDMED)	Daniel Freilich	NCT04328012
Interventions for the treatment of COVID-19: a living network meta-analysis	Boutron, I.; Chaimani, A.; Devane, D.; Meerpohl, J. J.; Rada, G.; Hróbjartsson, A.; Tovey, D.; Grasselli, G.; Ravaud, P.;	119409036
A randomized, controlled open-label trial to evaluate the efficacy and safety of lopinavir-ritonavir in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19)	Zhang Dingyu; Liu Ying	ChiCTR2000029308



A Randomized, Open-Label, Multi-Centre Clinical Trial Evaluating and Comparing the Safety and Efficiency of ASC09/Ritonavir and Lopinavir/Ritonavir for Confirmed Cases of Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19)	Ascleitis Pharmaceuticals	NCT04261907
A randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of Lopinavir-Ritonavir in patients with mild novel coronavirus pneumonia (COVID-19)	Yi Wag; Jianping Zhao	ChiCTR2000029539
Efficacy of Chloroquine and Lopinavir/Ritonavir in mild/general novel coronavirus (CoVID-19) infections: a prospective, open-label, multicenter randomized controlled clinical study	Liu Xi, Xia Jinyu	ChiCTR2000029741
A randomised, open, controlled trial for darunavir/cobicistat or Lopinavir/ritonavir combined with thymosin a1 in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19)	Wang Xinghuan/Ke Hengning, Deng Liping	ChiCTR2000029541
Randomized controlled trial for safety and efficacy of Favipiravir in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) with poorly responsive ritonavir/ritonavir	Liu Yingxia, Cai Qingxian	ChiCTR2000030113
A clinical trial to study the effects of additional treatments for patients hospitalized and receiving treatment due to COVID-19	DrSheela Virendra Godbole	CTRI/2020/04/024773
COVID-19 Ring-based Prevention Trial With Lopinavir/Ritonavir (CORIPREV-LR)	Darrell Tan, St. Michael's Hospital, Toronto	NCT04321174
Evaluation of Additional Treatments for COVID-19: a Randomized Trial in Niger	Université Abdou Moumouni	NCT04409483
An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care	Gesundheit Nord gGmbH	EUCTR2020-001549-38-DE
An international randomized trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalized patients who are all receiving the local standard of care - WHO-SOLIDARITY-GERMANY	Masaryk University	EUCTR2020-002060-31-CZ
Multi-centre, adaptive, randomized trial of the safety and efficacy of treatments of COVID-19 in hospitalized adults - Dis-CoVeRy	INSERM	EUCTR2020-000936-23-FR
Evaluating and Comparing the Safety and Efficiency of ASC09/Ritonavir and Lopinavir/Ritonavir for Novel Coronavirus Infection	First Affiliated Hospital of Zhejiang University	NCT04261907
The Efficacy of Lopinavir Plus Ritonavir and Arbidol Against Novel Coronavirus Infection	Guangzhou 8th People's, Hospital;	NCT04252885



Comparison of the safety and efficacy of Favipiravir and kaletra in COVID-19	Iran University of Medical Sciences	IRCT20200318046812N1
Clinical trial study of the therapeutic effect of Ivermectin, besides Kaletra and Chloroquine in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19)	Ahvaz University of Medical Sciences	Irct20200422047168N
Clinical study for Lopinavir and Ritonavir in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19)	Wei Xiao, Zhijian Luo	ChiCTR2000030187
Comparison of the efficacy and safety of Atazanavir/Ritonavir plus Hydroxychloroquine regimen with Lopinavir/Ritonavir plus Hydroxychloroquine regimen in patients with moderate COVID-19, A randomized, double-blind study	Hamideh Abbaspour	IRCT20200328046886N2
Austrian CoronaVirus Adaptive Clinical Trial (COVID-19) (ACOVACT)	Medical University of Vienna	NCT04351724
Evaluation of safety and efficacy of hydroxychloroquine plus favipiravir drug regimen in comparison with hydroxychloroquine plus kaletra on the need for intensive care unit treatment in patients with COVID-19; a randomized, multicenter, parallel groups, open label study	Mostafa Ghanei	IRCT20200318046812N1
Lopinavir/ Ritonavir, Ribavirin and IFN-beta Combination for nCoV Treatment	The University of Hong Kong	NCT04276688
Favipiravir Plus Hydroxychloroquine and Lopinavir/Ritonavir Plus Hydroxychloroquine in COVID-19	Mohammad Sadegh Bagheri Baghdasht, Baqiyatallah Medical Sciences University	NCT04376814
A Prospective/Retrospective, Randomized Controlled Clinical Study of Antiviral Therapy in the 2019-nCoV Pneumonia	Qin Ning, Tongji Hospital	NCT04255017
A Prospective/Retrospective, Randomized Controlled Clinical Study of Antiviral Therapy in the 2019-nCoV Pneumonia	Qin Ning, Tongji Hospital	NCT04255017
Effectiveness and Safety of Medical Treatment for SARS-CoV-2 (COVID-19) in Colombia	Hernando Gaitán, MD, Universidad Nacional de Colombia	NCT04359095
Trial of Early Therapies During Non-hospitalized Outpatient Window for COVID-19 (TREATNOW)	Todd Rice, Vanderbilt University Medical Center	NCT04372628
To compare the effectiveness of two drugs (hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir alone or combined in treating hospitalized patients with confirmed COVID-19 compared to standard of care	Actrn	AC-TRN12620000445976
Comparison of Lopinavir/Ritonavir or Hydroxychloroquine in Patients With Mild Coronavirus Disease (COVID-19)	Asan Medical, Center	NCT04307693



Evaluation of the efficacy and safety of Favipiravir and Interferon beta compared to Lopinavir/Ritonavir and Interferon beta in patients with COVID-19	Bandare-abbas University of Medical, Sciences	IRCT20200506047323N3.
Effectiveness of the combined treatment with hydroxycloquine and azithromycin vs lopinavir/ritonavir + hydroxycloquine in hospitalized patients with confirmed COVID-19 infection	Basque Health, Service	NCT04307693
Comparison Of Therapeutics for Hospitalized Patients Infected With SARS-CoV-2 In a Pragmatic aDaptive randomi-zED Clinical Trial During the COVID-19 Pandemic (COVID MED Trial)	Bassett, Healthcare	NCT04328012
Interventions for the treatment of COVID-19: a living network meta-analysis	Boutron, I. and Chaimani, A. and Devane, D. and Meerpohl, J. J. and Rada, G. and Hróbjartsson, A. and Tovey, D. and Grasselli, G. and Ravaut, P.	DOI: 10.1002/14651858.CD013770.
Efficacy of Pragmatic Same-day COVID-19 Ring Prophylaxis for Adult Individuals Exposed to SARS-CoV-2 in Switzerland	Calmy, Alexandra	NCT04364022
A Randomized, Open-Label, Multi-Centre Clinical Trial Evaluating and Comparing the Safety and Efficiency of ASC09/Ritonavir and Lopinavir/Ritonavir for Confirmed Cases of Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19)	ChiCtr	NCT04261907
A Multicenter, Randomized, Controlled trial for Recombinant Super-Compound Interferon (rSIFN-co) in the Treatment of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infected Pneumonia	ChiCtr	ChiCTR2000029638
A clinical trial to study the effects of additional treatments for patients hospitalized and receiving treatment due to COVID-19	Ctri	CTRI201805014039
Intravenous Immunoglobulin Therapy in the treatment of Moderate Pneumonia in COVID-19 patients	Ctri	CTRI202006026222
COVID-19 Ring-based Prevention Trial With Lopinavir/Ritonavir	Darrell, Tan	NCT04360980
Evaluation of Additional Treatments for COVID-19: a Randomized Trial in Niger	Epicentre	NCT04409483
Evaluating and Comparing the Safety and Efficiency of ASC09/Ritonavir and Lopinavir/Ritonavir for Novel Coronavirus Infection	First Affiliated Hospital of Zhejiang, University	NCT04261907
Combination Therapies to Reduce Carriage of SARS-Cov-2 and Improve Outcome of COVID-19 in Ivory Coast: a Phase Randomized IIb Trial	French National Institute for, Health and Medical Research-French National Agency for Research on, Aids and Viral, Hepatitis	NCT04466241
The Efficacy of Lopinavir Plus Ritonavir and Arbidol Against Novel Coronavirus Infection	Guangzhou 8th People's, Hospital	NCT04252885
Evaluation of the efficacy and safety of favipiravir and interferon compared to lopinavir/ritonavir and interferon in moderately ill patients with COVID-19: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial	Hassaniazad, M. and Bazram, A. and Hassanipour, S. and Fathali-pour, M.	IRCT20200506047323N3



Comparison of the safety and efficacy of Favipiravir and kaletra in COVID-19	Irct20200318046812N	Irct20200318046812N
Clinical study for Lopinavir and Ritonavir in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19)	Jingzhou First People's, Hospital	ChiCTR2000030187
Early administration of ritonavir-boosted lopinavir could prevent severe COVID-19	Klement-Frutos, Elise and Burrel, Sonia and Peytavin, Gilles and Marot, Stéphanie and Lê, Minh P. and Godefroy, Nagisa and Calvez, Vincent and Marcelin, Anne-Geneviève and Caumes, Eric and Pourcher, Valérie	
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)	Li, Yueping and Xie, Zhiwei and Lin, Weiyin and Cai, Weiping and Wen, Chunyan and Guan, Yujuan and Mo, Xiaoneng and Wang, Jian and Wang, Yaping and Peng, Ping	NCT04252885
High rate of major drug-drug interactions of lopinavir-ritonavir for COVID-19 treatment	Macías, Juan and Pinilla, Ana and Lao-Dominguez, Francisco A. and Corma, Ana's and Contreras-Macias, Enrique and González-Serna, Alejandro and Gutierrez-Pizarra, Antonio and Fernández-Fuertes, Marta and Morillo-Verdugo, Ramón and Trigo, Marta	
Comparison of the efficacy and safety of Atazanavir/Ritonavir plus Hydroxychloroquine regimen with Lopinavir/Ritonavir plus Hydroxychloroquine regimen in patients with moderate COVID-19, A randomized, double-blind study	Mazandaran University of Medical Sciences	IRCT20200328046886N2
Austrian CoronaVirus Adaptive Clinical Trial	Medical University of, Vienna	NCT04351724
A Prospective, Randomized Controlled Clinical Study of Antiviral Therapy in the 2019-nCoV Pneumonia	Nct	NCT04255017
Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy	Nct	NCT04381936
A Study of Combination Therapies to Treat COVID-19 Infection	Nct	NCT04459702
Australasian COVID-19 Trial (ASCOT)	Nct	NCT04483960
Evaluation the efficacy and safety of Umifenovir (Arbidol) Administration in comparison with Lopinavir-ritonavir (Kaletra) in COVID-19 patients	Shahid Beheshti University of Medical, Sciences	IRCT20151227025726N15
Efficacy of pragmatic same-day ring prophylaxis for adult individuals exposed to SARS-CoV-2 in Switzerland (COPEP): protocol of an open-label cluster randomised trial	Smit, M. and Marinosci, A. and Nicoletti, G. J. and Perneger, T. and Ragozzino, S. and Andrey, D. O. and Stoeckle, M. and Jacquieroz, F. and Lebowitz, D. and Agoritsas, T. and et al.	
Evaluation of safety and efficacy of hydroxychloroquine plus favipiravir drug regimen in comparison with hydroxychloroquine plus kaletra in hospitalized patients with COVID-19	Somaieh, Matin	IRCT20150808023559N20
Trial of Early Therapies During Non-hospitalized Outpatient Window for COVID-19 (TREATNOW)	Vanderbilt University Medical, Center	NCT04372628



Comparison of the Effectiveness of Tenofovir antiviral drug beside (Kaletra and Chloroquine) with routine drug regime (Kaletra and Chloroquine) in COVID-19 patients	Zahra, Shokati	IRCT20200422047168N1
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 disease 2019: study protocol	Zeng, Yan-Ming and Xu, Xiao-Lei and He, Xiao-Qing and Tang, Sheng-Quan and Li, Yao and Huang, Yin-Qiu and Harypursat, Vijay and Chen, Yao-Kai	ChiCTR2000029387
Current therapeutic options for coronavirus disease 2019 (COVID-19)â€”lessons learned from severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS) therapy: A systematic review protocol	Zhang, Z. L. and Zhong, H. and Liu, Y. X. and Le, K. J. and Cui, M. and Yu, Y. T. and Gu, Z. C. and Gao, Y. and Lin, H. W.	CRD42020168639
Interventions for the treatment of COVID-19: a living network meta-analysis	Boutron, I. and Chaimani, A. and Devane, D. and Meerpohl, J. J. and Rada, G. and Hróbjartsson, A. and Tovey, D. and Grasselli, G. and Ravaut, P.	
Lopinavir/ritonavir: A rapid review of effectiveness in COVID-19	Dorward, Jienchi and Gbinigie, Kome	
Current therapeutic options for coronavirus disease 2019 (COVID-19)â€”lessons learned from severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS) therapy: A systematic review protocol	Zhang, Z. L. and Zhong, H. and Liu, Y. X. and Le, K. J. and Cui, M. and Yu, Y. T. and Gu, Z. C. and Gao, Y. and Lin, H. W.	



La salud
es de todos

Minsalud



MINSALUD



www.minsalud.gov.co



Carrera 13 No. 32-76, piso 1
Bogotá, D.C., Colombia



@MinSaludCol



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®



www.iets.org.co



Carrera 49 a No. 91 - 91
Bogotá, D.C., Colombia



(+571) 3770100



contacto@iets.org.co



@ietscolombia



[ietscolombia](https://www.instagram.com/ietscolombia)



Análisis parcial de productos Componente 1 del Contrato 9677-MECOV19-1009-2020, siguiendo lo establecido en el párrafo primero de la cláusula primera de dicho contrato, mediante la herramienta AMSTAR para revisiones sistemáticas.

¿La pregunta de investigación y los criterios de inclusión de la revisión incluyeron los componentes de la estructura PICO o de otra estructura específica según el objetivo?

Si. La pregunta, su estructura PICO y el objetivo son coherentes entre sí.

¿Contiene un apartado indicando que los métodos de revisión fueron establecidos antes de la realización de la misma?

No. Se recomienda indicar esto en metodología.

¿Se sustentan los diseños seleccionados para incluir en la revisión?

Si. Se maneja una jerarquía de selección.

¿Se utiliza una estrategia de búsqueda exhaustiva?

Si. Se incluyen las bases recomendadas para revisiones sistemáticas, el uso de términos controlados y una descripción detallada de las estrategias utilizadas en el Anexo 1.

¿La selección de los estudios se realiza por duplicado?

Si. Se sugiere incluir si se realizó un piloto para este paso.

¿Se realiza la extracción por duplicado?

Si. Se sugiere indicar si se realizó un piloto o no en la extracción.

¿Se presenta un listado de estudios excluidos y se justifica la razón?

Si. En el Anexo 4.

¿Se describen los estudios incluidos en detalle adecuado?

Si. En el Anexo 6

¿Se utiliza una técnica adecuada de evaluación de riesgo de sesgos en los estudios incluidos?

Si. Se utilizan las herramientas adecuadas para los tipos de estudios incluidos.

¿Se reportan las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos?



Si. en el Anexo 6.

Si se realiza un metanálisis:

¿Se utilizan métodos estadísticos apropiados para combinar resultados?

Si. Describen la realización de este apartado y los métodos utilizados.

¿Se evalúa el riesgo de sesgos en estudios individuales en los resultados del metanálisis u otras síntesis de evidencia?

Parcial. Se menciona, pero se sugiere incluir gráficamente al lado del forest plot.

¿Se considera la evaluación de riesgo de sesgos de estudios individuales al interpretar o discutir los resultados de la revisión?

Si. Se consideran las particularidades metodológicas de los documentos al presentar los resultados.

¿Se presenta una explicación y se discute la heterogeneidad observada en los resultados?

Si. Se tiene en consideración la heterogeneidad de los diferentes tipos de resultados considerados.

Si se realiza una síntesis cuantitativa, ¿Se lleva a cabo una adecuada indagación de los sesgos de publicación, y se discute su probable impacto en los resultados de la revisión?

Si. Se evalúan las diferencias entre estudios y sus implicaciones para los resultados.

¿Se menciona la fuente de financiamiento y fuentes de conflicto de interés para realizar la revisión?

Si, los autores informan no tener conflicto de interés y su independencia editorial, y explícitamente se menciona que esta revisión es producto del Contrato No. 9677-MECOV19-1009-2020 por solicitud del Fondo de gestión del riesgo de desastres.