

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE MEDICO CIRUJANO**

**TERAPIA DE HIDROXICLOROQUINA-AZITROMICINA-IVERMECTINA EN  
COVID-19, EFICACIA Y EFECTOS ADVERSOS: REVISIÓN DE ARTÍCULO.**

**AUTOR: LOBATO BALLENA CÉSAR LUIS**

**ASESOR: ALIAGA DÍAZ ROGER MARCILIO**

**Trujillo – Perú**

**2020**

## **Introducción**

El “Coronavirus disease 19” causada por el SARS CoV-2 surgió en china a finales del 2019. Hidroxicloroquina, azitromicina e ivermectina usados en base a la disminución de la replicación viral en estudios in vitro pero con pocos estudios in vivo. Al mismo ritmo de estudios con estas drogas, se dieron a conocer los potenciales efectos adversos que causan y conllevarían a empeoramiento clínico. Hasta ahora no hay fármacos contra SARS CoV-2 y el uso de estas drogas es basado en pocos estudios controlados.

## **Objetivo**

Con la finalidad de conocer a través de estudios publicados, la eficacia y efectos adversos de la terapia Hidroxicloroquina, azitromicina, ivermectina en COVID-19

## **Métodos**

La estrategia de búsqueda se elaboró en función a los términos del tema de investigación. Se buscaron los descriptores en ciencias de la salud (DsCS) en BIREME y se usaron los conectores en pubmed. Se incluyó solamente estudios producidos a finales del 2019 y julio del 2020

## **Conclusiones:**

Aún siguen en marcha estudios clínicos con hidroxicloroquina, azitromicina e ivermectina, y los ya realizados carecen de una sólida metodología que aseguren eficacia ante el COVID 19. Otros estudios sustentan los efectos adversos gastrointestinales y principalmente cardiotóxicos de esta terapia. Por lo tanto los hallazgos no deberían considerarse para una práctica en salud.

**Palabras Clave:** SARS CoV-2; COVID-19; Ivermectina, Hidroxicloroquina/azitromicina; hidroxicloroquina

## INTRODUCCIÓN

A finales del 2019 en China se reportaron los primeros casos de neumonía de origen desconocido, que para inicios de enero del 2020 las autoridades de salud de ese país identificaron el agente causal: SARS CoV-2, y que luego la OMS oficializara el nombre de “coronavirus disease 2019 (COVID 19)”<sup>1</sup>. Hasta la realización de esta revisión hubo más de 7 millones de infectados con más de 500 000 mil muertes a nivel mundial, siendo las américas el principal epicentro de esta pandemia. En el Perú hay más de 250 mil infectados y más de 8 mil muertes posicionándolo entre los 10 países con más casos en el mundo<sup>2</sup>.

Estudios del genoma viral hallaron que el SARS CoV-2 es un virus ARN monocatenario del tipo beta-coronavirus con homología genómica con el SARS CoV y MERS CoV en un 79% a 85%<sup>3</sup>. La puerta de entrada del virus es el receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), hallado en diferentes órganos dando así la alta probabilidad de desarrollar falla multiorgánica y muerte<sup>4,5</sup>

La terapéutica ante el COVID-19 es incierta hasta ahora. En un principio las autoridades chinas recomendaron el uso de lopinavir/ritonavir descrito por Lu et al como agentes antivirales usados en SARS CoV<sup>6,1</sup>.

La Food and Drug Administration de los Estados Unidos (FDA) aprobó el uso de la cloroquina (CQ) y su derivado hidroxiclороquina (HCQ) bajo investigaciones in vitro que impiden la endocitosis del SARS CoV-2<sup>7</sup>, siendo HCQ mejor que CQ ya que era 3 veces más potente<sup>8</sup>.

En el primer ensayo clínico aleatorizado realizado en China se halló que la hidroxiclороquina disminuía los resultados negativos de qt-PCR de SARS CoV-2 en menos de 28 días con pocas mejorías en la evolución clínica, y en el mismo estudio se

identificaron efectos adversos gastrointestinales<sup>9</sup>. Otro estudio halló que sí mejoraban la sintomatología pero el porcentaje de mejorados era un poco más comparada con el control, y poco significativo con el total de la población en estudio.

La azitromicina ha sido propuesta como fármaco ante el COVID 19, el mecanismo aún es incierto pero algunos estudios postulan que bloquea la endocitosis y desprende la carga genética viral en los lisosomas<sup>10</sup>.

Médicos de muchos países empezaron a usar la terapia combinada de hidroxicloroquina/azitromicina, basados en algunos estudios con poca población donde disminuían la sintomatología y los resultados de qt PCR eran negativos a los pocos días de administrar los fármacos, empero otros con más población de estudio no mostraban mejor significancia en la evolución clínica. Estudios también reportaron efectos adversos cardiacos como aumento del QTc, Torsades de Pointes (TdP), arritmias, muerte súbita, principalmente en pacientes con sintomatología moderado/severo con comorbilidades.

La droga antiparasitaria ivermectina tiene actividad inhibitoria del transporte nuclear del SARS CoV -2 (papel importante de la importina IMP  $\alpha$  /  $\beta$ 1)<sup>11</sup>. El estudio in vitro que avaló su uso disminuía en 5000 veces la replicación viral luego de 48 horas, y en el estudio in vivo pre impreso disminuía la letalidad general.

Esta enfermedad se está expandiendo exponencialmente, y se cuentan con algunos fármacos propuestos en el “catálogo terapéutico” para combatir el COVID 19 hasta desarrollar una vacuna. En la realización de esta revisión de artículo se hizo búsqueda de estudios in vitro, estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados, publicados desde diciembre del 2019 hasta julio del 2020 en la base de datos de Pub-Med-Medline, ScienceDirect, Organización Mundial de la Salud, base de datos de Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos.

En el presente trabajo se dará a conocer la eficacia y los efectos adversos de la terapia de hidroxicloroquina, azitromicina, ivermectina en COVID 19.

## **EFICACIA DE HIDROXICLOROQUINA-AZITROMICINA-IVERMECTINA ANTE EL SARS CoV-2**

### **HIDROXICLOROQUINA ANTE EL COVID 19**

Desde que la FDA diera luz verde para su uso en esta pandemia, estudios in vitro e in vivo se pusieron en marcha para demostrar su eficacia.

Algunos investigadores como Yao et al<sup>8</sup> comparó la eficacia de HCQ vs CQ ante el SARS CoV-2 en células vero, llegó a la conclusión que HCQ era más potente que la cloroquina (EC<sub>50</sub> = 5.47 µM vs 0.72 µM, respectivamente) y que puede usarse en las etapas graves de la enfermedad ya que tiende a disminuir la “tormenta de citoquinas”, sin embargo para los estudios de Liu et al<sup>12</sup> los resultados fueron diferentes ya que el efecto inhibitor de cloroquina fue mejor que hidroxicloroquina.

Tang et al<sup>9</sup> en un ensayo clínico aleatorizado con 150 pacientes (N=75 grupo control y N=75 grupo de HCQ) el 73% (56 del grupo control y 53 grupo de HCQ) tuvieron una conversión negativa mucho antes de 28 días, y el 27% (19 del grupo control y 22 grupo de HCQ) no llegaron a la conversión y por ende fueron retirados del estudio. Estos pacientes también recibieron agentes antivirales (37%), glucocorticoides sistémicos (8%), anteriormente. La administración de hidroxicloroquina no tuvo significancia mayor de conversión negativa comparada con el grupo control.

En el estudio realizado por Geleris et al<sup>13</sup> en una población de 1376 pacientes, aquellos que recibieron HCQ (N=811) eran pacientes más graves (hipertensión 49.1%, enfermedad renal crónica 16.4%, diabetes 37.1%), y al finalizar el estudio 232 pacientes habían

fallecido y 1025 con alta hospitalaria (el 85.9% del grupo que recibió HCQ lo hicieron 48 horas después del ingreso a emergencias). La administración de HCQ no tuvo relevancia ante el riesgo de muerte de los pacientes.

Chen et al<sup>14</sup> en su estudio con 62 pacientes, en el grupo de HCQ (N=31) hubo mejorías en sintomatología como tos y temperatura corporal, así como mejoría en proporción de pacientes con neumonía en grupo de tratamiento comparada con grupo control (80,6% vs 54.8%); Subsecuente a esto, en el grupo control hubo 4 pacientes que progresaron a una enfermedad severa.

### **HIDROXICLOROQUINA-AZITROMICINA EN COVID 19**

A finales de marzo se encuestó a 6227 médicos de 30 países de los cuales el 33% informó que recetaron de forma personal HCQ a pacientes con COVID-19 y el 41% lo hacía con azitromicina (AZ)<sup>15,16</sup>, basados claro, en estudios que hasta esa fecha se tenían.

Se lanzó el estudio in vitro en células fetales bovinas realizado por Andreani et al<sup>17</sup>, se le administraron concentraciones de 1,2 y 5 micromoles (uM) para hidroxiclороquina, 5 y 10 uM para azitromicina, la combinación inhibió significativamente la replicación viral para las placas que contienen HCQ a 5  $\mu$ M (800 mg/día) en combinación con azitromicina a 5 y 10  $\mu$ M (250-500 mg/día).

En el estudio de Gautret et al<sup>18</sup> con 20 pacientes, 14 recibieron HCQ y 6 recibieron HCQ+AZ. Todos del grupo de HCQ+AZ tuvieron qt-PCR negativo al sexto día comparados con 8/14 del grupo de HCQ (100 % vs 57.1% respectivamente). Este estudio demostró la eficacia de HCQ+AZ, pero con poco valor por su bajo grupo de estudio.

Un estudio con mayor tamaño muestral realizado por Million et al<sup>19</sup> con 1061 pacientes a quienes se les administró HCQ + AZ, de 937/1061 (91,7%) tuvieron resultados favorecedores y cura virológica menor de 10 días, mientras que 43/1061 (4,3%) tuvieron malos resultados clínicos y 8/1061 (0.75%) fallecieron, tomando en cuenta que fueron

mayores de 74 años y con más enfermedades subyacentes. este estudio sostiene que mientras menos ocurran complicaciones, menor es la tasa de mortalidad.

Para Boulware et al<sup>20</sup> de los 821 pacientes el 87.6% fueron asintomáticos (719/821) con contacto de riesgo para COVID 19. N = 414 era grupo de HCQ y N = 407 grupo control, en el grupo HCQ no hubo disminución de incidencia con respecto a la aparición de enfermedad (49/414 comparado con el grupo control 58/407). Sin embargo este estudio “pragmático” no es confiable ya que los pacientes fueron reclutados vía web.

En el Perú el Ministerio de Salud (MINSA) a través de “La Norma Técnica para COVID-19” incluyó a hidroxiclороquina y azitromicina como tratamiento empírico<sup>21</sup>. Dar a conocer que hay otros estudios que se están realizando en diferentes hospitales del país pero que aún ninguno es publicado

### **IVERMECTINA EN COVID 19**

El estudio in vitro realizado por Caly et al<sup>22</sup> sirvió de base para el uso de esta droga, ya que era capaz de disminuir en 5000 veces la replicación viral a las 48 horas post administración de dosis de 5 uM. (200 ug/kg/día)

El estudio observacional pre impreso y en proceso de aceptación por SSRNN hecho por Patel et al<sup>23</sup> cuyo objetivo fue evaluar la utilidad de este medicamento en los pacientes COVID-19, tuvo como conclusión que el uso de la ivermectina era capaz de disminuir la letalidad general en quienes recibieron comparada en quienes no la recibieron (1,4% vs 8,5%). Este estudio aún está en proceso de aceptación, al tener en cuenta este estudio fue necesario, para el autor, escribir en su revisión.

## **EFFECTOS ADVERSOS DE HIDROXICLOROQUINA-AZITROMICINA-IVERMECTINA EN COVID 19**

Desde el inicio de la pandemia numerosos estudios se vienen realizando con fármacos antivirales y no antivirales, con cuestionados resultados. Se hace hincapié que el porcentaje de infectados con comorbilidades es menor en comparación con aquellos sin comorbilidades, siendo los primeros con peor evolución clínica llegando hasta estados críticos y la muerte. Tal razón es importante conocer y reconocer los principales efectos adversos que causan las drogas hasta ahora usadas para COVID-19.

Chang et al<sup>24</sup> en 117 pacientes hospitalizados con comorbilidades a quienes se les trató con HCQ/AZ (HCQ= 66 y AZ= 51) hubieron varias alertas de emergencias, donde la fibrilación auricular con respuesta rápida ventricular fue la más alertada, y prolongación del QTc mayor a 500 ms en 5 pacientes a quienes se le suspendió el tratamiento.

Un estudio retrospectivo bajo vigilancia de telemetría de Maraj et al<sup>25</sup> en 91 pacientes que fueron tratados con HCQ+AZ y con factores de riesgo, se observó que aumentaba el intervalo QTc ( $437 \pm 37$  ms a  $504 \pm 41$  ms) y que el 14 % tuvieron > a 500 ms del QTc. Mencionamos que aquellos con aumento de prolongación del QTc se asoció a quienes tuvieron más factores de riesgos, tuvieron más gravedad de enfermedad con requerimiento de ventilación mecánica, un paciente tuvo TdP y taquicardia ventricular polimórfica (TVP).

Cipriani et al<sup>26</sup> estudiaron a 22 /169 pacientes con COVID-19, todos sin ningún factor de riesgo. A las 24 horas de terapia hubo aumento en la frecuencia cardiaca de aquellos en tratamiento comparado con los controles (90 vs 77 latidos por minuto, respectivamente) así como aumento del QTc (426 ms vs 450 ms) y en 4 pacientes con aumento mayor de 480 ms del QT. Los que tenían aumento del QTc se correlacionaba con el aumento de

transaminasa en comparación de los controles (AST 52 vs 30 U/L; ALT 108 vs 33 U/L, respectivamente).

La ivermectina, que a pesar de su buena actuación ante el SARS CoV-2 en estudio in vitro, el estudio observacional pre impreso no reporta ningún tipo de efectos adversos.

En la web Clinicaltrials.gov se hallan algunos estudios con hidroxicloroquina/azitromicina y pocos estudios en proceso con ivermectina<sup>27</sup>

Se reportaron los efectos cardiotóxicos de hidroxicloroquina/azitromicina que son los más importantes. Otros efectos adversos fueron reportados con el uso de hidroxicloroquina sola, la mayoría gastrointestinales como diarrea, vómitos, náuseas, y cefaleas<sup>9</sup>.

Conocemos los sustentos bajo investigaciones in vitro de dichos fármacos para ser opción en el tratamiento de COVID-19, conocemos los resultados de los estudios publicados que hay pacientes que logran mejorar, pero aún es incierto la seguridad de esta terapia triple para disminuir la sintomatología y no llegar peores evoluciones clínicas.

En la tabla 1 se presentaran los estudios publicados hasta la fecha de realización de esta revisión

## **DISCUSIÓN**

Ante el incremento de infectados y muertes a causa de COVID 19 se urge terapias que disminuyan y mejoren el estado clínico del paciente. Ante esto, hay trabajos in vitro, ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), estudios observacionales de varias drogas como lopinavir/ritonavir, corticoides sistémicos, remdisivir, tocilizumab entre otros <sup>33</sup>.

En esta revisión mostramos la eficacia y efectos adversos de hidroxicloroquina-azitromicina-iveremctina. Unos de los primeros ECAs de HCQ realizado en China no mostraron mejoras en aquellos tratados con HCQ mientras en otro estudio con poco

tamaño muestral mejoró el curso clínico<sup>9, 14, 28</sup> compartiendo resultados con los estudios in vitro de la eficacia de HCQ vs CQ con dosis propuesta de 200 mg dos veces día por 5 días<sup>13</sup> en los estudios se reportó efectos gastrointestinales donde la diarrea, vómitos y náusea eran las principales reacciones adversas (RAMs) al tratamiento con HCQ. Si bien la ivermectina bajo estudio in vitro es prometedora ante el SARS CoV-2 solo se haya en pre impreso el estudio donde disminuye la letalidad general sin efectos adversos, así como otros estudios en proceso, uno con otro antiparasitario: nitazoxanida<sup>34</sup>. Conocido son ya los efectos cardiotóxicos de HCQ /AZ, así como también los gastrointestinales. Puestos los estudios en la tabla 1 que dan a conocer la poca eficacia y los efectos adversos que trae consigo el uso dual. Estos estudios aleatorizados y aleatorizados algunos con tamaño muestral aceptable enfatizan las razones por la cual no es recomendable en pacientes hospitalizados con enfermedades subyacentes, salvo un estudio de gran tamaño muestral donde la dualidad de HCQ/AZ redujo la mortalidad intrahospitalaria.

Si bien las autoridades de China emplearon el lopinavir/ritonavir como tratamiento inicial, los estudios prósperos de HCQ-AZ-Ivermectina dieron relativa esperanza para paliar la clínica de aquellos con COVID 19, sin embargo los estudios in vitro, observaciones y ECAs ya mencionados y expuestos (ver tabla 1) no es adecuado usarlos para menguar la sintomatología del SARS CoV-2 por sus efectos en contra de aquellos pacientes

## **CONCLUSIONES**

La infección y muertes por COVID-19 siguen en aumento pues hasta ahora no hay terapia farmacológica adecuada, eficaz y segura. Los antecedentes dan a conocer la baja eficacia de estas drogas por la baja población de estudio, pocos ensayos clínicos, pocos estudios observacionales, y por el mayor número de efectos adversos (el alargamiento del QTc fue el efecto adverso resaltante en la terapia con hidroxicloroquina/azitromicina, otros fueron los gastrointestinales y elevación de transaminasas) en pacientes hospitalizados y con factores de riesgos.

La ivermectina demostró ser efectiva en disminuir la replicación del virus en 48 horas en un estudio in vitro, aún están pendientes los estudios in vivo, salvo uno con buenos resultados en su edición pre-impreso.

Por ende, la terapia de hidroxicloroquina-azitromicina-ivermectina no posee resultados alentadores en los estudios para su uso en el ejercicio clínico, ya que la mayoría de estos no disminuyen la sintomatología, evolución de la enfermedad, y tienden a dar más efectos adversos en aquellos con comorbilidades.

**TABLA 1. Eficacia y Efectos Adversos de HCQ-AZ-IV en infección por SARS CoV-2**

Referencias	Total de Pacientes	Promedio de Edad	Factores de Riesgo	Eficacia de la Terapia	Efectos adversos	Notas
Tang et al <sup>9</sup>	150	46.1	No reportado	La administración de HCQ no ayudó a mejorar la conversión negativa del virus	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diarrea en 7/70 (10%)</li> <li>Infección del tracto respiratorio superior 1/70</li> </ul>	Poca probabilidad de conversión con HCQ comparada con aquellos que no recibieron HCQ fue (85.4% vs 81,3%)
Chen Z et al <sup>14</sup>	62	44.7	No reportado	En el grupo con HCQ (N=31) el 80.6 % tuvo mejoría clínica y del curso de la neumonía viral al sexto día del tratamiento.	Solo 2 pacientes en el grupo de estudio presentaron: 1 cefalea y 1 rash cutáneo	
Chen J et al <sup>28</sup>	30	50.5 ± 3.8	No reportado	En 13/15 del grupo con HCQ hubo conversión negativa al séptimo día de tratamiento, y 14/15 del grupo control (86.7% vs 93.3%)	4/15 pacientes del grupo HCQ y 3/15 del grupo control tuvieron diarrea y falla hepática transicional.	
Magagnoli et al <sup>29</sup>	368	65.0	Cáncer Diabetes Enfermedades cardiovasculares ERC	El uso de HCQ sola o HCQ+AZ no logró una mejora clínica y de necesidad de ventilación mecánica.	No reporte.	Hubieron 27 .8% de muertes en el grupo de HCQ, 22.1% del grupo HCQ+AZ.

Gautret et al <sup>18</sup>	36	45.1 ± 22	No reportado	En aquellos con tratamiento con HCQ hubo cura virológica en el 70% (70 % vs 12.5% del grupo control). En quienes recibieron HCQ + AZ hubo el 100% de cura virológica comparado con el 57% de HCQ solo.	No reporte	Hubo 70 % de cura virológica en el grupo con HCQ sola a los 6 días de tratamiento. En el grupo de HCQ + AZ el 100% se dio a los 6 días de tratamiento.
Rosenberg et al <sup>30</sup>	1438	63	Obesidad Cáncer Enfermedades cardiovasculares (ECVs) Diabetes mellitus (DM)	No hubo diferencia significativa en mortalidad intrahospitalaria en quienes recibieron HCQ, HCQ+AZ o AZ.	Se presentó paro cardíaco en el 15.5 % del grupo HCQ + AZ, 13,7% en HCQ sola, 6,2% AZ sola. <ul style="list-style-type: none"> <li>Diarrea en el 11.6 % del grupo de HCQ + AZ, 17 % del grupo HCQ y 8.5% del grupo AZ.</li> <li>Hipoglicemia en el 3.4 % del grupo HCQ + AZ, 3.3% del grupo HCQ y 0.5% del grupo AZ.</li> </ul>	
Million et al <sup>19</sup>	1061	43.6	Obesidad: 5.8% Cáncer: 2.6% Enfermedades cardiovasculares: 18.3% Diabetes: 7.4%	973/1061 (91.7%) de pacientes que recibieron HCQ+AZ tuvieron mejoría clínica y cura virológica en 10 días. 47/1061 (4.4%) tuvieron mal resultado clínico y virológicos. 0.8% fallecieron	El 2,4 % tuvo efectos adversos de los que resaltan los gastrointestinales, siendo la diarrea el efecto adverso más común.	Aquellos que fallecieron tuvieron un rango de edad de entre 74-95 años.
Chorin et al <sup>31</sup>	251	64 ± 13	Enfermedades cardiovascular EPOC	Eficacia no fue significativa para la mejoría de sintomatología y/o cura virológica	En el 23% se desarrolló alargamiento del QTc > a 500 ms, y en 1 se desarrolló Tdp.	

Mercuro et al <sup>32</sup>	90	60.1	Diabetes: 28.9% Hipertensión: 48.9% Obesidad: 5.6%	Reportó relativa eficacia en el uso de HCQ + AZ. Sin mejoras para aquellos en el uso de ventilación mecánica.	Hubo cambios en el QTc (> 450 ms) en aquellos en el 55.6 % en quienes se le administró HCQ+AZ	El 11/53 del grupo de HCQ + AZ desarrollaron QTc > 600 ms.
Maraj et al <sup>25</sup>	91	62.7 ± 15.1	Enfermedades cardiovasculares ACV ERC	Los pacientes en tratamiento con HCQ + AZ, un porcentaje relativo llegó a ventilación mecánica (10/21 con alargamiento QTc).	El 14% de los pacientes mostraron alargamiento del QTc y 2/21 llegaron a realizar TdP.	Los pacientes que tuvieron alargamiento del QTc fueron mayores de 60 años.
Arshad et al <sup>35</sup>	2541	64 (53-76)	Obesidad: 52% ECVs: 8.7% DM: 37.6% Cáncer: 15% ERC: 43.3%	En el grupo de HCQ disminuyó el riesgo de mortalidad intrahospitalaria en el 66 % y con HCQ+AZ en 71 % ( p<0,001)	No se presentaron efectos adversos en el estudio.	La causa de mortalidad en 480 pacientes fue: falla respiratoria (88%), paro cardíaco (4%) y paro cardiopulmonar (8%) Se controlaron los factores de riesgos de los pacientes en estudio
Patel et al <sup>24</sup>	1408	53.7 ± 17	No reportado	Estudio con ivermectina disminuyó la tase de letalidad general en 6.1 veces. (1.4 % de 704 vs 8.5% de 704 del grupo control.	No se reportaron.	Estudio en proceso de aceptación por SSRNN. Modelo pre-impreso.

## **AGRADECIMIENTOS**

### **Dr. Aliaga-Díaz Roger**

Médico internista del servicio de emergencia del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo y profesor de medicina de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, por su loable labor en la revisión de esta revisión de artículo y asesoramiento.

### **Dr. Cilliani -Aguirre Bekcer**

Al maestro Cilliani, unos de los mejores internistas de Trujillo-Perú y unos de los principales tesisistas en investigación Clínica, por su revisión de este trabajo y co-asesoramiento.

### **Dr. Vásquez-Tirado Gustavo**

Médico internista y Doctor en investigación clínica, por su revisión, correcciones y observaciones en el presente trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, Agha R. World Health Organization declares Global Emergency: A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19), *Int J Surg* 2020 Apr; 76:7176. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.02.034.
2. World Health Organization (2020) Novel Coronavirus (2019-nCoV): Situation Report – 163.
3. Wu F, Zhao S, Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020 Mar; 579(7798):265-269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor [published online March 5, 2020]. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
5. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept.* 2012; 2012:256294. doi: 10.1155/2012/256294
6. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends* 2020; 14: 69-71 doi: 10.5582/bst.2020.01020.
7. US Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization. Hydroxychloroquine sulfate health care provider fact sheet. <https://www.fda.gov/media/136534/download>.
8. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020. doi:10.1093/cid/ciaa237
9. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, Wu Y, Xiao W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* 2020; 369:m1849. doi.org/10.1136/bmj.m1849.
10. Tyteca, D. et al. Azithromycin, a Lysosomotropic Antibiotic, Has Distinct Effects on Fluid- Phase and Receptor-Mediated Endocytosis, but Does Not Impair Phagocytosis in J774 Macrophages. *Experimental Cell Research* 281, 86-100 (2002).

11. Rowland RR, et al. Intracellular localization of the severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid protein: absence of nucleolar accumulation during infection and after expression as a recombinant protein in vero cells. *J Virol*, 199 2005. 79(17): p. 11507-12. doi: 10.1128/JVI.79.17.11507-11512.2005.
12. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020; 6:16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0.
13. Geleris j, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, Labella A, Manson D, Kubin, Barr G, Sobieszczyk ME, Schluger NW. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020 May 7. doi: 10.1056/NEJMoa2012410
14. Chen Z, Hu J, Zhang Zo, Jiang S, Han S, Yan D et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv* 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
15. Sargia C, Sotgia F, Lisanti MP. COVID-19 and chronological aging: senolytics and other anti-aging drugs for the treatment or prevention of corona virus infection? *Aging (Albany NY)* 2020 Mar 30; 12(8):6511-6517. doi: 10.18632/aging.103001.
16. Breaking results: Sermo's COVID-19 real time barometer study. <https://publiccdn.sermon.com/covid19/c8/be4e/4edbd4/dbd4ba4ac5a3b3d9a479f99cc5/wave-i-sermo-covid-19-global-analysis-final.pdf>
17. Andreani J, Le Bideau M, Duflot I, Jardot P, Rolland C, Boxberger M, Wurtz N, Rolain J-M, Colson P, La Scola B, Raoult D. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect, *Microbial Pathogenesis* (2020), doi: 10.1016/j.micpath.2020.104228
18. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* (2020), doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
19. Million M, Lagier J-C, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, Hocquart M, Mailhe M, Esteves-Vieira V, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France, *Travel Med Infect Dis* May-Jun 2020; 35:101738. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101738.

20. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020 Jun 3. doi: 10.1056/NEJMoa2016638
21. Resolución Ministerial N° 139-2020-MINSA [internet]. Documento Técnico: Prevención y atención de personas afectadas por COVID-19 en el Perú. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/465962-139-2020-minsa>
22. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro, *Antiviral Research*, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
23. Patel AN, Deseai SS, Grainger DW, Mehra MR. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illnes. (April 19, 2020).
24. Chang D, Saleh M, Gabriels J, Ismail H, Goldner B, Willner J, Beldner S, Mitra R, John R, Epstein LM. Inpatient Use of Ambulatory Telemetry Monitors for COVID-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine and/or Azithromycin, *Journal of the American College of Cardiology* (2020), doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.032
25. Maraj I, Hummel JP, Taoutel R, Chamoun R, Workman V, et al. incidence and determinants of QT interval prolongation in COVID 19 patients treated with Hydroxycloquine and Azithromycin. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 02 june 2020. doi.org/10.1111/jce.14594
26. Cipriani, A. Zorzi, D. Ceccato, et al., Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patients treated with Hydroxychloroquine and azithromycin, *International Journal of Cardiology* (2020), doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.05.03
27. Sitio web Clinicaltrials.gov. Consulta realizada el 01.07.20 sobre ivermectina disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=ivermectin&cntry=&state=&city=dist=>.
28. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J of Zjeijang University* 2020.
29. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin, JW, Sutton SS, Ambati J. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *medRxiv* 2020 Apr 21; 2020.04.16.20065920. doi: 10.1101/2020.04.16.20065920.

30. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, Weinberg P, Kirkwood J, Muse A, DeHovitz J, Blog DS, Hutton B, Holtgrave DR, Zucker HA. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020 May 11;323(24):2493-502. doi: 10.1001/jama.2020.8630.
31. Chorin E, Wadhvani L, Magnani S, Dai M, Shulman E, Nadeau-Routhier C, Knotts R, Bar Cohen R, Kogan E, Barbhaiya C, Aizer A, Holmes D, Bernstein S, Spinelli M, Park DS, Stefano C, Chinitz LA, Jankelson L, QT Interval Prolongation and Torsade De Pointes in Patients with COVID-19 treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin, *Heart Rhythm* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.014>.
32. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, Gold HS. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*. May 1, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834.
33. Herrera-Lasso Regás V, Dordal Culla M, Lleonart Bellfill R, et al. Reacciones adversas a fármacos utilizados en el tratamiento específico de la infección por SARS-CoV-2, *Medicina Clínica* (2020), doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.019
34. Sitio web Clinicaltrials.gov. Consulta realizada el 25.07.20 sobre ivermectina <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04360356?cond=COVID-19&draw=8&rank=62>
35. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Wang DD, Huitsing K, Chen A. et al Treatment with Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Combination in Patients Hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020 Aug; 97:396-403. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.099.