

Redescubriendo viejos conocidos: el posible papel de la hidroxiclороquina, cloroquina, ivermectina y teicoplanina en el tratamiento del COVID-19

SCOLARI MJ

Farmacéutico Referente de Farmacia Clínica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Británico de Buenos Aires. Buenos Aires (Argentina)

Fecha de recepción: 16/04/2020 - Fecha de aceptación: 16/04/2020

RESUMEN

La pandemia del coronavirus (COVID-19) desencadenada en China en diciembre de 2019 representa un desafío terapéutico mundial. A la fecha se han propuesto gran diversidad de fármacos con potencial para tratar la enfermedad. La gran mayoría de los mismos ya existían, previo a la pandemia, para el tratamiento de otras patologías. Sin embargo, ninguno ha demostrado eficacia, en ensayos clínicos de calidad, que av-

len su empleo de manera específica para COVID-19. En este contexto, el costo de los mismos y su disponibilidad se vuelven factores fundamentales, particularmente en el ámbito de Latinoamérica. En el presente artículo, se revisarán características claves de medicamentos conocidos y asequibles en la República Argentina y resto de América Latina que han demostrado potencialidad para el abordaje terapéutico del COVID-19: hidroxiclороquina, cloroquina, ivermectina y teicoplanina.

Palabras clave: **Coronavirus, hidroxiclороquina, cloroquina, ivermectina, teicoplanina.**

Rediscovering old acquaintances: the possible role of hydroxychloroquine, chloroquine, ivermectin, and teicoplanin in the treatment of COVID-19

SUMMARY

The coronavirus (COVID-19) pandemic triggered in China in December 2019 represents a global therapeutic challenge. To date, a wide variety of drugs, with

potential to treat the disease, have been proposed. The vast majority of them, are medications that existed, prior to the pandemic, used to treat other pathologies. However, none has demonstrated

to be effective in well designed clinical trials that specifically endorse its use for COVID-19. In this context, their cost and availability becomes a fundamental factor, particularly in Latin America. This article will review key characteristics of known and affordable medications in Argentina and the rest of Latin America: hydroxychloroquine, chloroquine, ivermectin and teicoplanin.

Key Words: **Coronavirus, hydroxychloroquine, chloroquine, ivermectin, teicoplanin.**

INTRODUCCIÓN

La emergencia sanitaria mundial provocada por el coronavirus surgido en China, en diciembre de 2019 (COVID-19), demanda tratamientos eficaces, seguros y, en lo posible, a un costo razonable. En el contexto de esta pandemia, se han propuesto múltiples estrategias de tratamiento¹⁻⁵. Éstas están basadas en fármacos que ya estaban siendo empleados con fines terapéuticos diversos. Una limitación actual, es la falta de evidencia que sustente el uso de uno o varios medicamentos para tratar COVID-19. Además, la bibliografía sobre estos tratamientos,

a menudo presenta alternativas en monoterapia y no comparadas entre sí, lo que podría entenderse en el contexto de la necesidad de urgencia. Esta situación justificaría que el diseño de los estudios, que proponen tales estrategias, con frecuencia es mejorable. En el ámbito asistencial, esto podría predisponer la toma de decisiones sesgadas a la hora de escoger un fármaco, por lo que la lectura crítica es mandatoria. Por esta razón, contar con documentos criteriosos, que agrupen información sobre distintas estrategias terapéuticas, podría ser de utilidad para el profesional sanitario.

Los tratamientos propuestos para COVID-19, basan su racionalidad en el hecho que la enfermedad se manifiesta en 2 fases: una primera fase replicativa, con sintomatología que reviste moderado o poco compromiso clínico para el paciente y una segunda fase inflamatoria representada, en muchos casos, por lo que se conoce como tormenta de citoquinas, donde se observa daño orgánico y mayor compromiso clínico⁶. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, ningún tratamiento ha mostrado claros beneficios y en algunos casos sus costos son muy elevados³ o ni siquiera están disponibles en la Argentina o incluso en América Latina^{4,5}. En el presente trabajo se describirán características relevantes en cuanto a evidencia clínica, mecanismo de acción y seguridad de moléculas bien conocidas y disponibles en el mercado, propuestas como alternativas potenciales para el tratamiento del COVID-19: hidroxiclороquina (HCQ), cloroquina (CQ), ivermectina (IVM) y teicoplanina (TCP).

Hidroxiclороquina y cloroquina

La HCQ y su antecesor la cloroquina (CQ), son reconocidos antimaláricos⁷, los cuales encontraron un nuevo nicho terapéutico en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, gracias a sus funciones inmunomoduladoras⁸. Aparentemente, la hidroxilación presente en la HCQ, le otorgaría un perfil de seguridad mejorado y una eficacia similar a la de la CQ^{9,10}. Dan Zhou y colaboradores¹¹ propusieron a la HCQ sobre la CQ para tratamiento del COVID-19 basados en esta hipótesis. Probablemente, el primer estudio que generó entusiasmo en estas moléculas, fue el publicado por Gautret y colaboradores¹. En este estudio, con limitaciones metodológicas visibles, se describen los resultados obtenidos en tres grupos muy pequeños de pacientes tratados con HCQ (14 pacientes), HCQ y azitromicina (AZT, 6 pacientes) y cuidado estándar (16 pacientes). Se observó, en el grupo tratado con HCQ y AZT, un 100% (6) de cura virológica al día 6 de tratamiento, 57,1% (8) en los pacientes tratados solo con HCQ y 12,5% (2) en los controles. Estas diferencias fueron significativas. La dosis de HCQ empleada fue de 200 mg cada 8 horas por 10 días y la de AZT fue de 500 mg el día 1 y 250 mg del día 2 al 5, siempre en combinación con HCQ.

Según parece, la asociación con AZT, en este estudio, no tenía por finalidad la erradicación viral, sino la prevención de superinfección bacteriana en ciertos pacientes. Esto haría pensar que la mayor eficacia observada, con dicha combinación, podría haber sido fortuita.

Una revisión sistemática realizada por Cortegiani y colaboradores¹², sobre 6 artículos, concluye que CQ sería una alternativa para tratar COVID basada en datos pre-clínicos y un perfil de seguridad conocido. Sin embargo, no se debe perder de vista que ninguno de los artículos incluidos, en esta revisión, se trató de un ensayo clínico aleatorizado.

En contraste, Molina y colaboradores¹³ encontraron hisopados positivos en 8 de 10 pacientes tratados con HCQ y AZT al quinto y sexto día de tratamiento, a las mismas dosis empleadas por Gautret, en un estudio prospectivo no controlado.

Desde un punto de vista farmacodinámico, HCQ y CQ ejercen sus acciones terapéuticas actuando en múltiples sitios blanco. Aparentemente, ambas drogas podrían no solo interferir con el ciclo viral (fase 1) sino que, además, tendrían una acción beneficiosa en los fenómenos inflamatorios (fase 2) disparados por COVID-19. La primera acción ocurre gracias a que ambas impiden la glicosilación del receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (RACEII), el sitio de unión del

virus. Este mecanismo impediría la unión del COVID-19 a este receptor y evitaría su fusión con la membrana celular¹⁴. El antagonismo sobre mecanismos inflamatorios, se observa por la elevación del pH lisosomal en células presentadoras de antígenos, disminuyendo la presentación de los mismos a las células T¹⁵. Esto disminuye la expresión de moléculas pro-inflamatorias como las interleuquinas 1 y 6 y el factor de necrosis tumoral¹⁵. Además la señalización mediada por *toll like receptors* sería bloqueada por HCQ¹⁶ con la consecuente reducción de la expresión de interferones tipo I e interleuquina 1. Estas acciones contribuirían, como un todo, a la disminución de las consecuencias clínicas derivadas de los fenómenos inflamatorios provocados por COVID-19.

Tanto HCQ como CQ son, en general, bien toleradas. Al tratarse de drogas con décadas en el mercado, podría decirse que su perfil de seguridad es conocido. Sin embargo, se han asociado a efectos adversos severos, en especial en pacientes con uso prolongado, como ser la retinopatía⁹ y la cardiopatía¹⁷. Una manifestación reportada en varias oportunidades de esta última, es la prolongación del intervalo QT con incremento de la probabilidad de la aparición de arritmias potencialmente mortales^{18,19}. Este efecto podría ser exacerbado por la combinación de HCQ o CQ con otras drogas como la ya mencionada AZT²⁰. Esto podría demandar la necesidad de monitoreo cardiológico durante el uso de las drogas solas o en combinación.

Ivermectina

La IVM es un antiparasitario y antihelmíntico desarrollado por el bioquímico, premio Nobel de Medicina, Ōmura Satoshi²¹.

Este fármaco ha demostrado actividad antiviral *in vitro* contra distintos virus en estudios pasados: influenza A²², virus de la encefalitis equina venezolana²³, dengue²⁴ y HIV-1²⁵. Un estudio realizado en cultivos celulares infectados con COVID-19 (SARS-CoV-2)²⁶, demostró una reducción del 93% del ARN viral, a las 24 horas de una única exposición a IVM en comparación con vehículo, con pérdida efectiva del material viral a las 48 horas. Estimaron la concentración inhibitoria 50 (IC50), para este efecto, en aproximadamente 2 micromolar, lo cual supondría no tener la necesidad de emplear dosis de IVM superiores a las ya usadas con otros fines. Estos datos pre-clínicos sugieren una posible utilidad de la IVM en el tratamiento del COVID-19, limitando la carga viral y previniendo la progresión de la enfermedad hacia fases severas, lo cual debe ser confirmado con estudios en humanos.

El COVID-19, asociado a su proteína de transporte, requiere de la unión a las proteínas IMP α / β 1 formando un complejo citoplasmático que ingresa al núcleo celular, donde ocurre su desacople. De esta manera, el material viral liberado disminuye la capacidad antiviral de la célula huésped, promoviendo la propagación de la infección. IVM, mostraría su actividad contra COVID-19, interfiriendo en la formación del complejo, por unión a IMP α / β 1, evitando que el material viral ingrese al núcleo²⁶.

El perfil de seguridad de la IVM parece ser aceptable, incluso en dosis múltiple, siendo los efectos adversos más frecuentes, somnolencia, dolor de cabeza, náuseas y fatiga²⁷.

Teicoplanina

La TCP, es un antibiótico del grupo de los glucopéptidos, empleado en infecciones causadas por bacilos gram positivos, en especial, estafilococos²⁸. Este grupo de antibióticos, excepto la vancomicina, ha demostrado bloquear la en-

trada, a la célula huésped, de distintos virus *in vitro*²⁹. TCP ha demostrado inhibir potentemente la cathepsina L, una proteasa esencial para el clivaje de la proteína S viral, con la consecuente liberación del genoma del coronavirus al citoplasma de la célula huésped y progreso de su replicación³⁰. Se ha estimado la IC50 para la inhibición de la cathepsina L por la TCP en aproximadamente 1,66 micromolar.

Desde un punto de vista mecanístico, la proteína S, unida al virus, es necesaria para la fijación a su receptor (RACEII)³¹. Luego de la misma, dicha proteína sufre un cambio conformacional que favorece su clivaje por una proteasa del huésped y la entrada del virus al endosoma. Allí, la proteína S sufrirá clivajes madurativos mediados por la cathepsina L, necesarios para la liberación del ARN viral al citoplasma y replicarse. La acción de la TCP impediría este último paso con alta potencia, produciendo el freno del ciclo del COVID-19³⁰. Se postula que una dosis habitual de 400 mg al día de TCP, sería suficiente para alcanzar la IC50 requerida para este efecto. De hecho, se propone que podrían emplearse dosis de hasta 1200 mg diarios dado el perfil de seguridad de esta droga³⁰.

En general, TCP es bien tolerada por los pacientes. Se han descrito reacciones infusionales vinculadas a la administración de la droga incluyendo, urticaria, prurito y elevación de la temperatura asociada a escalofríos y temblor³².

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se abordaron las características de cuatro drogas bien conocidas en terrenos terapéuticos distintos al que demanda el COVID-19. Esto representaría un valor agregado, para el profesional sanitario, ya que se condensó información relevante de medicamentos con potencial terapéutico en la pandemia del COVID-19.

Considerando la bibliografía actual, pareciera ser que el "redescubrimiento" de moléculas ya disponibles y aprobadas para distintos objetivos terapéuticos, sería el camino a seguir dada la urgencia de la situación que el mundo atraviesa. Esta conducta debe estar guiada por la premisa que rige toda profesión sanitaria: "primero no dañar", para evitar caer en medidas intempestivas que podrían exponer al paciente a medicamentos con más riesgos que beneficios.

Las moléculas aquí presentadas tendrían 3 ventajas en el camino del "redescubrimiento": haber demostrado algún tipo de actividad antiviral, poseer un perfil de seguridad aceptable y ser completamente asequibles. Claro está, que el verdadero beneficio de estas y otras estrategias conocidas, no ha podido ser demostrado, aún, con el nivel de evidencia que se requiere para poder brindar a los pacientes una terapia segura y costo-efectiva. Para el caso de las drogas aquí descritas, sólo HCQ y CQ muestran, por ahora, datos clínicos en pacientes con COVID-19, aunque con resultados controversiales hasta el momento. Pese a esto, el Ministerio de Salud de la Nación Argentina ha emitido una recomendación condicional que incluye HCQ como estrategia terapéutica³³. Si bien lejos de conformar una estrategia definitiva, esta posición ministerial permite tener experiencia con esta droga en el contexto clínico actual de nuestro país, mientras se genera evidencia de calidad. Un problema compartido por HCQ, CQ, IVM y TCP es que si bien han demostrado cierta eficacia clínica (las dos primeras) y pre-clínica (las restantes) sobre el COVID-19, no existe una dosis clara para tratar específicamente este virus. Perinel y colaboradores³⁴ han puesto de relieve esta problemática para el caso de HCQ en pacientes asistidos en la Unidad de

Cuidados Críticos. Según su estudio, la dosis de 200 mg cada 8 horas, la misma empleada por Gautret (1) y Molina (13), no sería suficiente para alcanzar el rango terapéutico de la droga (1 a 2 mg/L). En una primera instancia, estos resultados sustentarían los publicados por Molina, donde no se habrían reproducido los resultados clínicos favorables obtenidos por Gautret. Sin embargo, se necesitan otros estudios que confirmen esta hipótesis. Yao y colaboradores³⁵, han probado la dosis de 400 mg cada 12 horas el primer día y 200 mg cada 12 horas los 4 días siguientes, con resultados aparentemente favorables, según modelos predictivos. En su discusión, Perinel, plantea que el esquema propuesto por Yao podría ser apropiado, si bien recomienda que la dosis de 800 mg al día alcanzaría los niveles terapéuticos, más rápidamente, si se lo administra en una sola toma. En resumen, se requieren más estudios para poder determinar la dosis óptima de esta droga para el tratamiento del COVID-19. En lo que a la dosis respecta, la incertidumbre es aún mayor para IVM y TCP. Los autores que han trabajado con ellas en estudios pre-clínicos proponen que las IC50 necesarias para tratar COVID-19, serían alcanzadas con las dosis habituales empleadas en las indicaciones para las que están ya aprobadas. Sería muy necesario comenzar a contar con evidencia clínica de estas drogas para confirmar esta hipótesis o bien para obtener la dosis óptima para COVID-19. Según el sitio clinicaltrials.gov, hay dos estudios que incluyen a la IVM esperando reclutar pacientes. El primero es un ensayo doble ciego que combinará HCQ con IVM y el segundo es un estudio *real life*³⁶. Por el momento, para el caso de la TCP contamos con información únicamente del campo pre-clínico. Una desventaja farmacotécnica que posee la TCP pero no la HCQ, CQ e IVM, es que su administración es por vía parenteral. Esto podría suponer una limitante en su uso, excepto que los beneficios clínicos venideros demuestren ser claramente significativos.

Dicho esto, los fármacos aquí abordados, si bien con limitaciones, aparentan poseer una seguridad aceptable, lo cual es un factor muy importante en el tratamiento de los pacientes.

Considerando lo hasta aquí descrito, es por demás necesario que el uso de estas drogas, cualquiera sea el caso, se haga, en la medida de lo posible, en contexto de un ensayo clínico o bajo registros firmes con el menor sesgo posible y bajo ética respetable. De esta manera, la evidencia que de ello surja, será probablemente de calidad, al menos, aceptable.

En resumen, las alternativas abordadas en este artículo, parecerían ser viables para el abordaje de pacientes con COVID-19. Sin embargo, se debe tener cautela a la hora de la toma de decisiones terapéuticas ya que, de momento, no se cuenta con la evidencia suficiente para sustentar ninguna estrategia.

Financiación: El autor declara no haber contado con ningún tipo de financiación para la redacción de este artículo.

Conflicto de intereses: El autor declara no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoanga VT, Meddeba L, Mailhe M, et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* - In Press 17 March 2020 - DOI :10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

2. 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; NEJMoa2001282. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
3. Chi Zhang, Zhao Wu, Jia-Wen Li, Hong Zhao, Gui-Qiang Wang. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
4. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham W, Amdur L, Zhao DCH, Dinarello A, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of the macrophage activation syndrome: Re-analysis of a prior Phase III trial *Crit Care Med*. 2016;44(2):275-281.
5. Cao Y, Deng Q, Dai S. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence *Travel Med Infect Dis*. 2020; 101647. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101647.
6. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>.
7. Al-Bari MA. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:1608-21.
8. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:20-8.
9. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386-94.
10. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16:155-66.
11. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020; 1-4. doi:10.1093/jac/dkaa114.
12. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care*. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>.
13. Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, de Castro N. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>.
14. Jacques Fantini, Coralie Di Scala, Henri Chahinian, Nouara Yahi. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 105960. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105960
15. Van den Borne BE, Dijkmans BA, de Rooij HH, Le Cessie S, Verweij CL. Chloroquine and hydroxychloroquine equally affect tumor necrosis factor-alpha, interleukin 6, and interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells. *J Rheumatol*. 1997;24: 55-60.
16. Kuznik A, Bencina M, Svajger U, Jeras M, Rozman B, Jerala R. Mechanism of endosomal TLR inhibition by antimalarial drugs and imidazoquinolines. *J Immunol*. 2011;186:4794-804.
17. Joyce E, Fabre A, Mahon N. Hydroxychloroquine cardiotoxicity presenting as a rapidly evolving biventricular cardiomyopathy: key diagnostic features and literature review. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2(1):77-83.
18. Newton-Cheh C, Lin AE, Baggish AL, Wang H. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 11-2011. A 47-year-old man with systemic lupus erythematosus and heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364:1450-60.
19. Chen CY, Wang FL and Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44:173-75.
20. Meid AD, Bighelli I, Machler S, Carrà G, Castellazzi M, Lucii C, et al. Combinations of QTc-prolonging drugs: towards disentangling pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in their potentially additive nature. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017;7(12):251-64.
21. Ōmura, S., & Crump, A. (2004). The life and times of ivermectin - a success story. *Nature Reviews Microbiology*, 2(12).
22. Gotz V, Magar L, Dornfeld D, Giese S, Pohlmann A, Höper D, et al. Influenza A viruses escape from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNP import. *Sci Rep*, 2016;6:23138. <https://doi.org/10.1038/srep23138>.
23. Lundberg L, Pinkham C, Baer A, Amaya M, Narayanan A, Wagstaff KM, et al. Nuclear import and export inhibitors alter capsid protein distribution in mammalian cells and reduce Venezuelan Equine Encephalitis Virus replication. *Antiviral Res*. 2013;100(3):662-72.
24. Tay MY, Fraser JE, Chan WK, Moreland NJ, Rathore AP, Wang C, et al. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antiviral Res*. 2013;99(3):301-6.
25. Wagstaff, K.M, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA, et al. Ivermectin is a specific inhibitor of importin alpha/beta - mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *The Biochemical journal*. 2012;443(3):851-6.
26. Caly L, Druce JD, Catton M.G, Jans D.A, Wagstaff KM. The FDA approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>.
27. Buonfrate D, Salas-Coronas J, Muñoz J, Maruri BT, Rodari P, Castelli F, et al. Multiple-dose versus single-dose ivermectin for *Strongyloides stercoralis* infection (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(11):1181-90.
28. Harding I, MacGowan AP, White LO, Darley ES, Reed V. Teicoplanin therapy for *Staphylococcus aureus* septicaemia: relationship between pre-dose serum concentrations and outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2000;45(6):835-41.
29. Zhou N, Pan T, Zhang J, Li Q, Zhang X, Bai C, et al. Glycopeptide Antibiotics Potently Inhibit Cathepsin L in the Late Endosome/Lysosome and Block the Entry of Ebola Virus, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV). *J Biol Chem*. 2016;291(17):9218-32.
30. Zhang J, Ma X, Yu F, Liu J, Zou F, Pan T, et al. Teicoplanin potently blocks the cell entry of 2019-nCoV. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.02.05.935387>.
31. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-4.
32. Del Favero A, Patoia L, Rosina R, Buniva G, Danese A, Bernareggi A, et al. Pharmacokinetics and Tolerability of Teicoplanin in Healthy Volunteers after Single Increasing Doses. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35(12):2551-57.
33. Ministerio de Salud de Nación Argentina. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>.
34. Perinel S, Launay M, Botelho-Nevers E, Diconne E, Louf-Durier A, Lachand R, et al. Towards Optimization of Hydroxychloroquine Dosing in Intensive Care Unit COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis*. 2020;. pii: ciaa394. doi: 10.1093/cid/ciaa394.
35. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu B, Liu X, Zhao L, 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*, ciaa237, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa23736-Clinical-Trials>. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=ivermectin&cntry=&state=&city=&dist=>.