

**REPORTE BREVE N° 17**

**USO DE IVERMECTINA PARA EL  
TRATAMIENTO DE PACIENTES  
ADULTOS CON COVID-19**

*Última actualización: 9 de abril de 2020*

## REPORTE BREVE N° 17:

### USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

#### GENERALIDADES.

La infección de los virus ARN como el virus de la inmunodeficiencia humana, influenza y dengue representan una alta carga de la salud humana en el mundo. Aunque los virus ARN se replican en el citoplasma de las células del huésped, el núcleo celular cumple un rol central en etapas claves del ciclo infeccioso del HIV-1 e Influenza.

Yang S et al., identificaron previamente que la molécula de ivermectina puede impedir la entrada al núcleo de importantes factores del ciclo de replicación viral; por ejemplo, en el caso del HIV, se observó que la ivermectina inhibe la entrada de la integrasa al núcleo celular y en el dengue, la ivermectina podría inhibir el ingreso de la proteína NS5 del dengue al núcleo del huésped. Subsecuentemente, estos investigadores reportaron el punto preciso de impacto de la ivermectina. Para impedir el paso de la integrasa y NS5 al núcleo celular, la ivermectina se dirigiría a una proteína del huésped, situada en el citoplasma de las células, la proteína IMP $\alpha$ / $\beta$ 1, que es responsable del transporte de estas moléculas hacia el núcleo de la célula del huésped. La ivermectina puede disociar el heterodímero preformado de IMP $\alpha$ / $\beta$ 1 o impedir su formación.

El agente responsable de la actual pandemia de COVID-19, el SARS-CoV-2, es un virus de una cadena de ARN que está estrechamente relacionado con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV). Los estudios de las proteínas del SARS-CoV han revelado un rol potencial del IMP $\alpha$ / $\beta$ 1 durante la infección en el transporte de la proteína de la nucleocapside del SARS-CoV del citoplasma al núcleo y que podría impactar en la división de la célula huésped. Los investigadores encabezados por Caly et al., han tomado estos reportes en conjunto y han sugerido que la actividad inhibitoria del transporte nuclear de la ivermectina podría ser efectiva contra SARS-CoV-2 y han divulgado los resultados de un estudio in vitro realizado en el laboratorio (Caly, L. et al.,2020).

#### MÉTODOS.

Se realizó una búsqueda de reportes, comunicaciones (pre proof, pre print), noticias acerca del uso ivermectina en el tratamiento del COVID-19 en los siguientes buscadores o paginas de internet:

1. Pubmed
2. EMBASE
3. Scopus
4. Web of Science
5. Cochrane
6. www.medrxiv.org (pre-prints)
7. Google
8. twitter

## REPORTE BREVE N° 17:

## USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

## RESULTADOS.

Se identificó una comunicación breve de un estudio *in vitro* realizado en el laboratorio.

## 1. Comunicaciones breves

***Caly, L., M., The FDA approved- Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro, Antiviral Research (Caly, L. et al., 2020).***

En esta comunicación se reportó que el antiparasitario ivermectina tiene actividad antiviral contra el virus SARS-CoV-2, *in vitro*.

Para evaluar la actividad antiviral de ivermectina contra SARS-CoV-2, se infectaron células Vero/hSLAM con un aislado de SARS-CoV-2 (Australia/VIC01/2020) por 2 horas, y luego se agregó 5 mM de ivermectina. En los días 0-3 se recolectaron los sobrenadantes y las células para medir la replicación del virus mediante la prueba de RT-PCR.

A las 24 horas, comparado con un control (células infectadas sin ivermectina), hubo una reducción del 93% del ARN viral en el sobrenadante (indicador de los viriones liberados) recogidos de las muestras tratadas con ivermectina. Similarmente, se observó una reducción del 99.8% del ARN viral en las células recolectadas (indicador de viriones no liberados o no empaquetados) de las muestras tratadas con ivermectina.

A las 48 horas este efecto se incrementó en un aproximado de ~5000 veces en la reducción del ARN viral en las muestras tratadas con ivermectina comparado con las de control, indicando que el tratamiento con ivermectina es efectivo esencialmente en la disminución del material viral a las 48 horas. A las 72 horas no se observaron mayores reducciones. El IC50 del tratamiento con ivermectina se determinó en ~2mM bajo estas condiciones y los autores reportaron que no se observó toxicidad con ninguna de las concentraciones evaluadas.

En el citoplasma, el  $IMP_{\alpha/\beta 1}$  se une a una proteína viral y luego ingresa al núcleo por medio de un canal denominado *nuclear pore complex* (NPC). Una vez dentro, el complejo se separa y la proteína viral puede reducir la respuesta antiviral del huésped e intensifica la infección. Los investigadores de este estudio han propuesto la siguiente hipótesis: la ivermectina se une al  $IMP_{\alpha/\beta 1}$  y lo desestabiliza, ello previene su unión a la proteína viral y su posterior ingreso al núcleo. Esto probablemente reduciría la inhibición a la respuesta antiviral del huésped y a una respuesta antiviral más eficiente.

**REPORTE BREVE N° 17:****USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.**

Estos resultados han motivado al grupo de investigadores a continuar con la evaluación de la ivermectina con el objetivo de evaluar diferentes dosis, así como otros puntos sobre los cuales la ivermectina tendría un efecto, tanto en el virus como el huésped.

**ANÁLISIS.**

Este breve reporte manifiesta que ivermectina tiene cierta actividad antiviral traducida en una disminución de la replicación viral en el lapso de 48 horas. Sin embargo, esta “acción” se observó *in vitro*, es decir en condiciones de un laboratorio. Los autores señalan que estos resultados muestran que ivermectina tendría una actividad antiviral contra un aislado de SARS-CoV-2 *in vitro*, con una sola dosis. En un lapso de 24-48 se pudo controlar la replicación viral. La hipótesis del probable mecanismo de acción de ivermectina que los autores señalan es que la inhibición del transporte de las proteínas virales hacia el núcleo de la célula del huésped por medio de la inhibición de una proteína presente en el citoplasma, el  $IMP\alpha/\beta 1$ .

No obstante, este hallazgo, proveniente de la investigación de ciencias básicas, provee información para el punto de partida de una extensa investigación científica hasta que se demuestre un beneficio en el escenario clínico. Tras este hallazgo, se requiere la evaluación de múltiples dosis que imiten las dosis aprobadas, además es necesario identificar otros componentes del virus o del huésped hacia donde podría dirigirse la molécula de ivermectina, todos ellos son los objetivos de una futura investigación en el laboratorio.

Tal como lo señalaron los autores de esta investigación, la ivermectina es el foco de interés de un reciente ensayo de fase III en pacientes con dengue en Tailandia, en el que se encontró que una sola dosis diaria es segura pero no produce ningún beneficio clínico, ante este resultado, los investigadores resaltaron que se debe investigar otras dosis en base a los datos de la farmacocinética. Aunque el dengue es diferente al SARS-CoV-2, este diseño debe informar la futura investigación a seguir.

**CONCLUSIONES.**

A la fecha, no se ha encontrado evidencia respecto a algún beneficio clínico en los pacientes afectados con el virus de SARS-CoV-2. La información disponible sobre el efecto de ivermectina reside en las ciencias básicas, en el que se ha observado que *in vitro*, podría reducir la replicación del virus. Por ello, la ivermectina requiere ser investigada, con mayores estudios, antes de ser evaluada en los humanos. Por lo tanto, no se tienen argumentos técnicos que sustenten una recomendación a favor del uso de la ivermectina como tratamiento de pacientes COVID-19. Futuros ensayos clínicos deben ser realizados para evaluar la eficacia y seguridad de este medicamento en este contexto clínico.

**REPORTE BREVE N° 17:****USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.****REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

Yang, Sundry N Y et al. "The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin  $\alpha/\beta$ 1 heterodimer." Antiviral research, 104760. 2 Mar. 2020, doi:10.1016/j.antiviral.2020.104760

Caly, L., Druce, J.D., Catton, M.G., Jans, D.A., Wagstaff, K.M., 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](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787).