

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**IVERMECTINA Y SU ACCIÓN ANTIVIRAL SOBRE EL SARS-CoV-2: DEL
EFECTO IN VITRO A LA PRÁCTICA CLÍNICA**

AUTORA: DÁVILA VELA THALÍA AMPARITO
ASESOR: SEGURA PLASENCIA NILER MANUEL

TRUJILLO – PERÚ

2020

RESUMEN

Introducción:

El mundo desde finales del año 2019 afronta una nueva pandemia originada por el virus SARS-CoV-2 que ha ocasionado números considerables de muertes en diversos países incluido el nuestro. Uno de los fármacos utilizados para hacer frente a esta infección es la ivermectina, debido a un potencial efecto antiviral. Recientemente luego de la realización de estudios in vitro, diversos investigadores sostienen que la acción inhibitoria sobre el transporte nuclear de ivermectina podría ser eficaz contra el SARS-CoV-2 en humanos.

Objetivo:

Con la finalidad de conocer el uso actual de ivermectina en la práctica médica se realizó un estudio de revisión.

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 primarios producidos entre los años 2019 y 2020.

Conclusiones:

Se están realizando diversos ensayos clínicos con ivermectina por su potencial efecto antiviral, sin embargo; se encuentran en diversas etapas de evaluación y ejecución por lo que es pertinente esperar nuevos alcances sobre esta indagación en los siguientes meses. Desafortunadamente los pocos estudios científicos publicados carecen de una sólida metodología por lo que sus hallazgos no deberían considerarse para una práctica de salud pública.

Palabras clave: ivermectina, acción antiviral, SARS-CoV-2

ABSTRACT

Introduction:

Since the end of 2019, the world has been facing a new pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus, which has caused a considerable number of deaths in various countries, including our own. One of the drugs used to cope with this infection is ivermectin, due to a potential antiviral effect. Recently, following in vitro studies, several researchers argue that inhibitory activity on the nuclear transport of ivermectin could be effective against SARS-CoV-2 in humans.

Objective:

In order to know the current use of ivermectin in medical practice, a review study was conducted.

Methods:

The search strategy was developed according to the terms of the research topic. The descriptors in health sciences (DsCS) were searched in BIREME and the connectors in pubmed were used. Only primary studies produced between 2019 and 2020 were included.

Conclusions:

Several clinical trials are being conducted with ivermectin for its potential antiviral effect, however; they are at various stages of evaluation and implementation so it is necessary to wait for the results in the following months. Unfortunately the few published scientific studies lack a solid methodology so their findings should not be considered for a public health practice.

Keywords: ivermectin, antiviral action, SARS-CoV-2

INTRODUCCIÓN

Desde finales del año 2019 el mundo afronta una nueva y grave afección sanitaria originada por el virus SARS-CoV-2, que ha ocasionado un elevado número de muertes y el colapso de diversos sistemas de salud.⁽¹⁾ El SARS-CoV-2 se clasifica dentro del género de *Betacoronavirus*, con un espectro clínico que va desde un estado asintomático hasta ocasionar una enfermedad grave e incluso la muerte. Debido a ello y al no contar con una vacuna, se ha considerado utilizar esquemas terapéuticos exitosos en otras virosis con resultados aún no categóricos.⁽²⁾

Uno de los fármacos propuestos para enfrentar esta infección es ivermectina, un antiparasitario con amplio conocimiento de su uso a nivel mundial para el tratamiento de ectoparásitos en humanos y animales.^(3, 4) Estudios in vitro sostienen que ivermectina posee acción antiviral al inhibir el transporte nuclear de las proteínas virales en las células del huésped, por lo que podría ser eficaz contra el SARS-CoV-2 y debemos considerar viable su uso como tratamiento.⁽⁵⁾ Su empleo es apoyado al ser considerado de fácil disponibilidad, alta seguridad y con efectos adversos leves y poco frecuentes.⁽⁶⁾

En el Perú han formalizado la indicación de este medicamento para el manejo del SARS-CoV-2, a pesar de no contar con información científica con adecuado nivel de evidencia que respalde la acción de este fármaco en seres humanos. El presente trabajo de revisión pretende recopilar información sobre la acción antiviral de ivermectina frente al SARS-CoV-2 y analizar su uso en la práctica clínica.

MÉTODO

La estrategia de búsqueda se elaboró en función a los términos del tema de investigación. Se buscó los descriptores en ciencias de la salud (DsCS) en BIREME: “antiviral”, “ivermectina”, “SARSCoV-2”, “Coronavirus”, “práctica clínica” y los Medical Subject Heading (MeSH) en Medline: “antiviral”, ivermectin”, “SARSCoV-2”, “clinical practice”. También se realizó la búsqueda usando los conectores booleanos en pubmed: (antiviral and ivermectina), (antiviral and ivermectin), (antiviral and SARSCoV-2), (antiviral and coronavirus), (ivermectina and SARSCoV-2), (ivermectin and coronavirus), (clinical practice and ivermectin and SARSCoV-2).

Se incluyó solamente estudios primarios por contener información nueva y original. Además de todos los artículos disponibles en forma completa vía on-line, producidos entre los años 2010 y 2020, publicados en idioma español e inglés, teniendo que contar con instrumentos validados.

La información concerniente a los hallazgos de los estudios fue descargada y unida en un solo fichero para detectar estudios duplicados y los procesos de selección. Además, los estudios seleccionados fueron almacenados en el software Endnote X8.2 para la citación de referencias bibliográficas.

DESARROLLO:

Los coronavirus son virus ARN monocatenarios positivos pertenecientes al orden Nidovirales y a la familia Coronaviridae. Se describen 4 géneros: alfa, beta, delta y gama. El SARS-CoV-2 se distingue por tener una forma esférica con núcleo central y proyecciones de proteínas desde la superficie que le brinda la apariencia de una corona solar, cuyo diámetro varía entre 60 a 140 nm y el tamaño del genoma, entre 26 y 32 kilobases.⁽⁷⁾

El SARS-CoV-2 posee una longitud de treinta mil nucleótidos en promedio y codifica proteínas estructurales como no estructurales. Presenta una bicapa lipídica la cual está constituida por proteínas estructurales, entre ellas la proteína S (espiga), M (membrana), E (envoltura), N (nucleocápside), además de la hemaglutinina esterasa. Respecto al genoma, el SARS-CoV-2 es catalogado como tipo L y S, siendo el tipo L el más predominante, agresivo y contagioso.⁽⁸⁾

El mecanismo de acción que origina la infección es mediado por la proteína S, la cual es responsable de que el virus ingrese en las células del huésped y es la que se enlaza al receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2), localizadas en las células de distintos órganos como cerebro, corazón, arterias, endotelio respiratorio, células alveolares tipo II, hígado, intestino, riñones y testículos.⁽⁹⁾ La proteína S presenta una subunidad S1, la cual posee dominio de unión al receptor (RBD) sobre las ECA2, y una subunidad S2 que determina la fusión de la membrana del virus con la célula huésped. Esta proteína debe ser desintegrada por la enzima proteasa (TMPRSS2), en dos lugares diferentes de la subunidad S2, permitiendo así la escisión del enlace de la subunidad S1 con el receptor ECA2 con la subsiguiente fusión de membranas y la ulterior penetración del virus a la célula a través de endocitosis.⁽¹⁰⁾

El SARS-CoV-2 se fija a las células que expresan ECA2 y TMPRSS2, desencadenando una respuesta inflamatoria sistémica, en la cual se produce una tormenta de citocinas y quimiocinas causando alteración del sistema inmunitario, daño alveolar difuso, insuficiencia multiorgánica e incluso la muerte.⁽¹¹⁾

1. Ivermectina

La ivermectina es un antiparasitario de amplio espectro descubierto a mitad de los setenta, con propiedades vermícidas y ectoparasiticidas. Fue aprobada en 1997 por la Food and Drug Administration (FDA) para el control de la estrongiloidiasis y es empleada eficazmente en el manejo de escabiosis, miasis, larva migrans cutánea, toxocariasis, pediculosis capitis.^(12, 13)

Es un agente semisintético que deriva de las avermectinas, las cuales son lactonas macrocíclicas aisladas de los productos de fermentación del actinomiceto *Streptomyces avermectinius*, semejantes a los antimicrobianos macrólidos, aunque carecen de actividad antibacteriana. Contiene un 80 % a 90 % de 22,23-dihidroavermectina B1a y 10 % a 20 % de 22,23-dihidroavermectina B1b.⁽¹⁴⁾ Entre sus propiedades fisicoquímicas se distinguen un elevado peso molecular y una alta lipofilicidad que le confiere características farmacocinéticas con un gran volumen de distribución, afinidad a la grasa corporal y una prolongada persistencia de sus concentraciones en el organismo.⁽¹⁵⁾

Las concentraciones plasmáticas de ivermectina; que son proporcionales a la dosis, se alcanzan cuatro horas luego de su administración oral. El 93 % de ivermectina se enlaza a las proteínas del plasma, especialmente a la albúmina. Se concentra en el hígado y en el tejido adiposo. El sistema de transporte de la glicoproteína-P al parecer restringe la entrada de ivermectina al cerebro de los humanos, atravesando la barrera hematoencefálica de forma lenta. Su eliminación se produce casi totalmente por las heces de forma inalterada y a través de la orina en forma conjugada o inalterada.⁽¹⁶⁾

Los laboratorios que comercializan ivermectina han producido diversas formulaciones para la aplicación por distintas vías en los humanos (subcutánea, oral y tópica). Se observa menor biodisponibilidad administrada por vía oral y no se aconseja la administración vía intramuscular.⁽¹⁷⁾

2. Acción antiviral de Ivermectina

Para comprender la acción antiviral de la ivermectina se debe tener presente que el núcleo de la célula posee dos membranas denominadas en conjunto envoltura nuclear que se encuentra perforada por un gran número de poros nucleares a través de los cuales ocurre el paso de moléculas; sin embargo, para este transporte se requiere de ciertas proteínas que facilitan este accionar, siendo las importinas las proteínas encargadas de mediar en el transporte de entrada.⁽¹⁸⁾ Determinados virus ARN suelen ingresar al núcleo de la célula huésped con ayuda de las importinas, mecanismo frente al cual ivermectina podría actuar, ya que se ha identificado que este fármaco constituye un potencial inhibidor de la importación nuclear de proteínas virales; mediante importinas como la proteína IMP α / β 1, con la consiguiente incapacidad del virus para ingresar a la célula del huésped impidiendo el inicio de la replicación viral.⁽¹⁹⁾ A raíz de esta información es que se sostiene su acción en el transporte nuclear por lo que podría ser considerada viable su inclusión dentro del régimen terapéutico contra este virus.⁽²⁰⁾

3. Ivermectina in vitro

Diversos estudios in vitro han demostrado que ivermectina presenta acción antiviral in vitro contra diferentes virus tales como influenza A, virus de la encefalitis equina venezolana, fiebre amarilla, chikungunya, dengue y del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1.⁽²¹⁻²⁴⁾

Uno de los primeros estudios realizado en abril del 2020 por científicos australianos encabezados por Caly L. et al., demostró in vitro una reducción del 93 % del ARN viral de SARS-COV-2 a las 24 horas luego de una única exposición a ivermectina, eliminando al virus a las 48 horas. Estos datos pre-clínicos indican un factible uso de ivermectina en el tratamiento del SARS-CoV-2, reduciendo la carga viral y limitando la evolución de la enfermedad, lo cual debe ser comprobado con estudios en humanos.⁽²⁵⁾

Una de las principales observaciones a la investigación realizada por Caly et al., es en relación a la concentración de ivermectina utilizada para lograr la actividad inhibitoria in vitro del SARS-CoV-2. puesto que sería necesario emplear concentraciones más altas a las habitualmente aprobadas por la FDA.⁽²⁶⁾ Es preciso mencionar que a pesar de que se evidenció acción antiviral in vitro en dicho estudio, es apenas el inicio del proceso científico para evaluar la eficacia de este fármaco en el SARS-CoV-2, pues no siempre las sustancias estudiadas in vitro logran demostrar sus beneficios al ser aplicadas en la práctica clínica, por lo que es imprescindible continuar realizando estudios para avalar el uso de este medicamento en pacientes que padecen esta enfermedad.^(27,28)

4. Ivermectina en la Práctica Clínica

Respecto a la ivermectina en la práctica clínica, estudios culminados recientemente han incluido este fármaco en el tratamiento de pacientes con SARS-CoV-2. Chowdhury et al., realizaron en Bangladesh, de mayo a junio del 2020, un estudio observacional, prospectivo con 116 pacientes que presentaron casos leves a moderados con la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) positiva. Se evaluó la eficacia de ivermectina a 200 µgm/kg dosis única más Doxiciclina 100 mg durante 10 días en el grupo A en comparación con Hidroxicloroquina 400 mg el primer día, luego 200 mg durante 9 días más Azitromicina 500 mg al día durante 5 días en el grupo B. Como resultado se obtuvo que los pacientes del grupo A alcanzaron una PCR negativa para SARS-CoV-2 a una media de 8.93 días y alcanzaron la recuperación sintomática a una media de 5.93 días, donde el 55.10 % estaba asintomático al quinto día. En el grupo B, el 96,36 % alcanzó una PCR negativa a una media de 6,99 días y fueron asintomáticos a los 9.33 días. Por lo que la combinación de ivermectina-doxiciclina mostró una mayor efectividad para disminuir el tiempo de recuperación frente a hidroxicloroquina-azitromicina en pacientes con enfermedad COVID-19 leve a moderada. Sin embargo, estas diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas.⁽²⁹⁾

A la fecha de la presente revisión encontramos también un ensayo clínico que incluyó ivermectina; fue realizado en Bagdad por Faiq I Gorial et al., desde abril

a junio del 2020 con 87 participantes. Se evaluó la eficacia de la ivermectina como terapia complementaria a hidroxiclороquina y azitromicina en el tratamiento del COVID-19. Todos los pacientes del grupo con ivermectina se curaron en comparación con los controles [16 (100 %) frente a 69 (97,2 %)] además dos pacientes murieron en el grupo control. Asimismo la duración de la hospitalización fue significativamente menor en el grupo con ivermectina en comparación con los controles (7.62 ± 2.75 versus 13.22 ± 5.90 días, $p = 0.00005$, tamaño del efecto = 0.82), sin eventos adversos. Por lo que el uso adicional de ivermectina tuvo mejores resultados como una estadía hospitalaria más corta y adecuada seguridad en comparación con los controles.⁽³⁰⁾

Gorial et al., reportaron que incluir ivermectina en el esquema terapéutico mostró eficacia en cuanto a la recuperación sintomática de los pacientes con COVID-19, acortando además la estadía hospitalaria. No obstante, los resultados de este ensayo clínico piloto podrían deberse a la poca cantidad de casos seleccionados, que fueron sólo 16 para el grupo de ivermectina. Asimismo, dichos resultados fueron obtenidos a partir de pacientes hospitalizados con sintomatología leve a moderada, debemos recordar que en la mayoría de países los casos leves no suelen requerir hospitalización, por ende la data recogida tendría una limitada aplicabilidad hospitalaria. Por otro lado, en el grupo control la mayoría de pacientes presentó comorbilidades, lo que pudo influir en la recuperación sintomática más lenta y la mayor estancia hospitalaria observada.

En otro estudio realizado por Patel et al., tipo observacional, prospectivo y multicéntrico, se evaluó el efecto de ivermectina en la supervivencia de pacientes con COVID-19. Se incluyó a pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 confirmado por PCR, críticamente enfermos con lesión pulmonar que requirió ventilación mecánica entre el 1 de enero al 1 de marzo de 2020 atendidos en 169 hospitales de todo el mundo. En dicho estudio, 704 pacientes recibieron ivermectina en dosis única de 150 mcg/Kg y 704 no fueron tratados con este medicamento. Como resultado se observó que los pacientes que requirieron ventilación mecánica, la tasa de letalidad fue menor en el grupo tratado con ivermectina (7,3 % frente a 21,3 %) y las tasas generales de muerte fueron más bajas con ivermectina (1,4 % frente a 8,5 %; HR 0,20; IC 95 % 0,11-0,37, $p < 0,0001$), la duración de la estancia hospitalaria fue de $10,9 \pm 6,1$ días frente a $15,7 \pm 8,1$ días ($p < 0,001$) y en la

unidad de cuidados intensivos la duración de la estancia fue 6,0 +/- 3,9 días frente a 8,2 +/- 6,2 días ($p < 0,001$) respectivamente. Por lo que se concluyó que la administración de ivermectina en pacientes hospitalizados con COVID-19 se asoció con una menor mortalidad y permanencia hospitalaria.⁽³¹⁾

Los datos provisionales documentados por Patel et al, donde reportan que con el uso de ivermectina se logró disminución en la tasa de letalidad y estancia hospitalaria, generaron gran revuelo sobre su uso, motivando su empleo en diversos protocolos de manejo; sin embargo, esta publicación recibió serias observaciones por parte de la revista en la que fue publicada debido a que consideraron que el registro a partir del cual obtuvieron la data presentaba serios cuestionamientos de confiabilidad, además de no reportar una clara metodología, por lo que semanas posteriores a su aparición en la revista, el comité editorial decidió retractarse de la publicación.

CONCLUSIONES

La decisión de investigar el uso de ivermectina en humanos se debió a los prometedores hallazgos in vitro sobre el SARS-CoV-2, además de ser un medicamento de bajo costo, seguro y bien tolerado, por lo que aún se considera un potencial fármaco a incluir dentro de la terapéutica para pacientes con SARS-CoV-2. No obstante, no existe evidencia clara de su uso en el campo clínico debido a que las publicaciones disponibles a la fecha carecen de una metodología apropiada o presentan serios cuestionamientos a su confiabilidad. A pesar de ello, en países como el Perú, se autorizó su uso dentro de los esquemas terapéuticos del ministerio de salud, lo que ocasionó que la población empiece a adquirir de forma masiva este fármaco con el fin de automedicarse. Es necesario continuar realizando ensayos clínicos con una óptima metodología que permita corroborar el efecto antiviral de ivermectina a la dosis máxima autorizada en humanos, antes de promover su amplio uso mediante lineamientos de salud pública cuestionables.

Referencias	Medicamentos empleados	Total de Pacientes	Promedio de Edad	Factores de Riesgo	Eficacia de Terapia	Efectos adversos	Notas
Chowdhury et al. ⁽²⁹⁾	Grupo A: IVM-DOX Grupo B: HCQ-AZT	116 Casos leves-moderados.	33.94	Pacientes con comorbilidades fueron excluidos.	La recuperación sintomática fue más rápida con la administración de IMV-DOX.	Letargo, náuseas y vértigo ocasional.	Las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas.
Gorial et al. ⁽³⁰⁾	Grupo A: HCQ-AZT + IVM Grupo B: HCQ-AZT	87 Casos leves-moderados.	44.87	Diabetes, Hipertensión Arterial y Asma.	<ul style="list-style-type: none"> - Menor estancia hospitalaria. - Recuperación sintomática al 100 % con la administración de HCQ-AZT + IVM. 	No reportados.	<ul style="list-style-type: none"> - Cantidad escasa de pacientes en el grupo con IVM (16) frente al control (69). - Mayor número de pacientes en el grupo control con comorbilidades. - Casos leves fueron hospitalizados.

Patel et al. ⁽³¹⁾	Grupo A: Con IVM. Grupo B: Sin IVM.	1408 Casos severos.	No reportado.	- Pacientes con ventilación mecánica.	- Menor mortalidad - Menor estancia en UCI y hospitalaria.	No reportados.	- Carecer de un registro confiable. - Inadecuada metodología. - La revista retiró la publicación.
------------------------------	--	----------------------------	---------------	---------------------------------------	---	----------------	---

TABLA 1. Resumen de estudios con Ivermectina en infección por SARS-CoV-2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Novel Coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. WHO. Report number: 1, 2020. [citado el 30 de marzo de 2020]. Disponible en https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4.
2. Velavan P, Meyer C. The covid-19 epidemic. *Trop Med Health* 2020; 25(3): 278-280. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/tmi.13383>.
3. Jairo V. Uso de ivermectina en niños. *Dermatol Pediatr Lat* 2003; 1(1): 61-65.
4. González A, Fernández N, Sahagún A, García J, Díez M, Tamame P, Sierra M. Seguridad de la ivermectina: toxicidad y reacciones adversas en diversas especies de mamíferos. *Revista MVZ* 2010; 15(2): 2127-2135
5. Gupta D, Sahoo A, Singh A. Ivermectin: potential candidate for the treatment of Covid 19. *Braz J Infect Dis*. 2020;S1413-8670(20)30081-7. Disponible en: <https://www.bjid.org.br/en-ivermectin-potential-candidate-for-treatment-articulo-S1413867020300817>.
6. Navarro M, Camprubí D, Requena A, Buonfrate D, Giorli G, Kamgno J, et al. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(4):827-834.
7. Palacios M, Santos E, Velásquez M, León M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clin Esp*. 2020.
8. Accinelli R, Yachachin J, Cáceres J, Tafur K, Flores R, Paiva A, et al. Covid-19: La pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37(2):302-11. Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/5411>
9. Li H, Liu Z, Ge J. Scientific research progress of Covid-19 / SARS-CoV-2 in the first five months. *J Cell Mol Med*. 2020;24:6558–6570. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jcmm.15364>.

10. Pastrian G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *Int. J. Odontostomat.* 2020;14(3):331-337. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000300331&lang=pt.
11. Oliva J. SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta* 2020; 3(2). Disponible en: <https://alerta.salud.gob.sv/sars-cov-2-origen-estructura-replicacion-y-patogenesis/>.
12. Victoria J, Ahumada N. Usos clínicos de la Ivermectina. *Act Terap Dermatol.* 1999; 7: 11-5.
13. Jairo V. Ivermectina: nuevos usos de una vieja droga. *Revista Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica* 1999; 7(1).
14. Pitterna T, Cassayre J, Hüter O, Jung P, Maienfisch P. et al. New ventures in the chemistry of avermectins. *Bioorg Med Chem* 2009; 17(12):4085-95.
15. Rodríguez R, Arieta R, Pérez L, Rosado J, Ramírez G, Basto G. Uso de lactonas macrocíclicas para el control de la garrapata *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* en el ganado bovino. *Archivos de medicina veterinaria.* 2010, 42(3): 115-123.
16. Geyer J, Gavrilova O, Petzinger E. Brain penetration of ivermectin and selamectin in *mdr1a,b* P-glycoprotein-and *bcrp*-deficient knockout mice. *J Vet Pharmacol Ther.* 2009; 32(1): 87-96.
17. Lespine A, Dupuy J, Alvinerie M, Comera C, Nagy T, Krajcsi P, Orłowski S. Interaction of macrocyclic lactones with the multidrug transporters: the bases of the pharmacokinetics of lipid-like drugs. *Curr Drug Metab.* 2009; 10(3): 272-88.
18. Ortega B, Herrera M, Tecalco A. Receptores nucleares: del núcleo al citoplasma. *TIP* 2015; 18(2): 131-143.
19. Caly L, Druce J, Catton M, Jans D, Wagstaff K. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020; (178): 104787.

20. Yang SNY. et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β heterodimer. *Antiviral Res.* 2020; (177): 104760.
21. King CR, Tessier TM, Dodge MJ, Weinberg JB, Mymryk JS. Inhibition of human adenovirus replication by the importin α/β nuclear import inhibitor ivermectin [published online ahead of print, 2020 Jul 8]. *J Virol.* 2020; JVI.00710-20.
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.
23. Lundberg L, Pinkham C, Baer A, Amaya M, Narayanan A, Wagstaff K. 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 M, Fraser J, Chan W, Moreland N, Rathore A, 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, Sivakumaran H, Heaton S, Harrich D, Jans D. 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. Mectizan Expert Committee Statement on Potential Efficacy of Ivermectin on COVID-19. Disponible en: <https://mectizan.org/>
27. Chaccour CJ, Brew J, García A. Ivermectin and COVID-19: How a Flawed Database Shaped the Pandemic Response of Several Latin-American Countries. Disponible en: <https://www.isglobal.org/en/healthisglobal/-/custom-blog-portlet/ivermectin-and-covid-19-how-a-flawed-database-shaped-the-covid-19-response-of-several-latin-american-countries/2877257/0%20#>

28. Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, Rabinovich NR. Ivermectin and COVID-19: Keeping rigor in times of urgency. *Am J Trop Med Hyg.* 2020; 102: 1156–7.
29. Chowdhury A, Shahbaz M, Jahirul I, Guo D, Shuixiang E, et al. Comparative Study on Ivermectin and Hydroxychloroquine in COVID19 Patients in Bangladesh. 2020. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04434144>.
30. Gorial F, Mashhadani S, Sayali H, Dhakil B, Ghanim M, et al. Eficacia de la ivermectina como tratamiento complementario en pacientes con COVID-19. 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04343092>.
31. Patel A, Desai S, Grainger D, Mehra M. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness. 2020. Disponible en: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3580524&download=yes