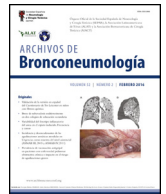




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



## Cartas al Director

**Propiedades antivirales y antiinflamatorias de ivermectina y su potencial uso en COVID-19**

**Antiviral and Anti-Inflammatory Properties of Ivermectin and Its Potential Use in COVID-19**

Estimado Director:

La aparición del nuevo virus SARS-CoV-2 ha impulsado a buscar alternativas de tratamiento en medicamentos ya existentes, como la ivermectina. Este es un agente antiparasitario semisintético derivado de la avermectina B1, con amplio espectro de actividad, alta eficacia y margen de seguridad, ya usado en más de dos mil millones de personas. *In vitro* inhibe a las proteínas importinas (IMP), cuya función es reconocer señales de localización nuclear de proteínas virales y promover su replicación. Se ha demostrado que la ivermectina tiene efecto inhibitorio en el ingreso al núcleo y en la replicación viral de los virus VIH-1, DENV2 y otros flavivirus<sup>1</sup>.

*In vitro* la ivermectina administrada en 5  $\mu$ M redujo 5.000 veces los niveles de ARN del SARS-CoV-2. Sin embargo, esta concentración inhibitoria máxima media ( $IC_{50}$ ) para el virus es 35 veces mayor que la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ), por lo que se perdió el entusiasmo y no se realizaron posteriores estudios. Si se quisiera alcanzar la  $IC_{50}$  a nivel pulmonar, se tendría que utilizar más de 25 veces la dosis aprobada semanalmente<sup>2</sup>. No obstante, cuando no se ha dispuesto de hidroxiquina en Latinoamérica, se ha usado con resultados satisfactorios. Al comparar 704 pacientes hospitalizados que recibieron una dosis de ivermectina (150  $\mu$ g/kg) con 704 controles se encontró que, de los que requirieron ventilación mecánica, fallecían menos cuando recibieron el medicamento (7,3% vs. 1,3%). La mortalidad general fue menor en los casos (1,4%) que en los controles (8,5%) a un «Hazard Ratio» (HR) de 0,2,  $IC_{95\%}$ : 0,11–0,37 ( $p < 0,0001$ )<sup>3</sup>. Este esquema de dosis única ha sido clásicamente utilizado en diversas parasitosis; no obstante, considerando que la ivermectina es conocida por ser segura y bien tolerada, puede que no sea suficiente para enfermedades virales como COVID-19, por lo que se requieren más estudios al respecto.

Por otro lado, el efecto antiinflamatorio de la ivermectina ha sido demostrado *in vivo* e *in vitro* al reducir la producción de TNF-alfa, IL-1 e IL-6, y suprimir la translocación de NF- $\kappa$ B inducida por LPS<sup>4</sup>. En ratones la administración de 2 mg/kg de ivermectina suprime en las vías respiratorias la hipersecreción de moco, disminuye el reclutamiento de células inmunes y la producción de citoquinas e IgE/IgG1 en el lavado broncoalveolar<sup>5</sup>. Esto demuestra que la ivermectina no sólo tiene efecto antiinflamatorio a nivel sistémico, sino también en el tejido pulmonar.

La enfermedad causada por este virus se divide en distintas fases: La asintomática, la enfermedad sintomática leve y la

enfermedad respiratoria inflamatoria severa. Las dos primeras son dependientes de la replicación del SARS-CoV-2; en cambio, la última se atribuye al estado hiper-inflamatorio denominado tormenta de citoquinas. La evidencia sugiere que este medicamento podría actuar en las distintas fases de la enfermedad. Es necesario realizar estudios controlados para poder demostrar primero el efecto de la ivermectina contra el COVID-19, luego ver si este efecto es por su acción antiviral y finalmente estudiar si su administración es conveniente también en pacientes hospitalizados con enfermedad severa por su aparente efecto antiinflamatorio.

**Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**Bibliografía**

1. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin $\alpha/\beta$ -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem J*. 2012;443:851–6, <http://dx.doi.org/10.1042/BJ20120150>.
2. Schmith VD, Zhou J, Lohmer LR. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 May, <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.1889>.
3. Patel AN, Desai SS, Grainger DW, Mehra MR. Usefulness of ivermectin in COVID-19 illness. *N Engl J Med*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
4. Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li H, et al. Ivermectin Inhibits LPS-induced Production of Inflammatory Cytokines and Improves LPS-induced Survival in Mice. *Inflamm Res*. 2008 Nov;57:524–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-008-8007-8>.
5. ShuhanYan, XinxinCi, NaChen, Chi Chen, Xiangchao Li, XiaoChu, et al. Anti-inflammatory Effects of Ivermectin in Mouse Model of Allergic Asthma. *Inflamm Res*. 2011 Jun;60:589–96, <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-011-0307-8>.

Arianna Portmann-Baracco<sup>a</sup>, Mayte Bryce-Alberti<sup>a</sup>  
y Roberto Alfonso Accinelli<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

<sup>b</sup> Servicio de Neumología, Hospital Cayetano Heredia, Lima, Perú

<sup>c</sup> Instituto de Investigaciones de la Altura. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [roberto.accinelli@upch.pe](mailto:roberto.accinelli@upch.pe) (R.A. Accinelli).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.011>

0300-2896/ © 2020 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.