

El fármaco aprobado por la FDA Ivermectina inhibe la replicación de SARS-CoV-2 *in vitro*

Los enlaces de autor abren el panel de superposición [Leon Caly](#) ¹ [Julian D. Druce](#) ¹ [Mike G. Catton](#) ¹ [David A. Jans](#) ² [Kylie M. Wagstaff](#) ²

Mostrar más

<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787> Obtenga derechos y contenido

De una licencia de [licencia](#)

acceso abierto

Destacar

- La ivermectina es un inhibidor del virus causante COVID-19 (SARS-CoV-2) *in vitro*.
- Un tratamiento único capaz de efectuar una reducción de ~5000 veces en el virus a las 48 h en cultivo celular.
- La ivermectina está aprobada por la FDA para infecciones parasitarias y, por lo tanto, tiene un potencial de reutilización.
- La ivermectina está ampliamente disponible, debido a su inclusión en la lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS.

Abstracto

Aunque ahora se están realizando varios ensayos clínicos para evaluar posibles terapias, la respuesta mundial al brote de COVID-19 se ha limitado en gran medida al monitoreo / contención. Aquí informamos que Ivermectin, un antiparasitario aprobado por la FDA que previamente mostró tener una actividad antiviral de amplio espectro *in vitro*, es un inhibidor del virus causante (SARS-CoV-2), con una sola adición a Vero-

hSLAM células 2 horas después de la infección con SARS-CoV-2 capaces de efectuar una reducción de ~5000 veces en el ARN viral a las 48 h. La ivermectina, por lo tanto, justifica una mayor investigación para posibles beneficios en humanos.

Ivermectin es un agente antiparasitario de amplio espectro aprobado por la FDA ¹ que en los últimos años, junto con otros grupos, hemos demostrado tener actividad antiviral contra una amplia gama de virus [2](#) , [3](#) , [4](#) , [5](#) *in vitro* . Originalmente identificado como un inhibidor de la interacción entre la proteína integrasa (IN) del virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) y el heterodímero $\alpha / \beta 1$ importina (IMP) responsable de la importación nuclear IN ⁶ , desde entonces se ha confirmado que Ivermectina inhibe la IN nuclear importación y replicación del VIH-1 ⁵ . Se han informado otras acciones de la ivermectina ⁷ , pero se ha demostrado que la ivermectina inhibe la importación nuclear del huésped (p. Ej. ^{8,9}) y proteínas virales, incluyendo el antígeno tumoral grande SV40 del virus simio (T-ag) y la proteína no estructural del virus del dengue (DENV) ^{5,6} . Es importante destacar que se ha demostrado que limita la infección por virus de ARN como DENV 1-4 ⁴ , Virus del Nilo Occidental ¹⁰ , virus de encefalitis equina venezolana (VEEV) ³ e influenza ² , y se cree que esta actividad de amplio espectro se debe a la dependencia de muchos virus de ARN diferentes en IMP $\alpha / \beta 1$ durante la infección ^{11,12} . La ivermectina también se ha demostrado que es efectiva contra el virus de la seudorrabia del virus del ADN (PRV) tanto *in vitro* como *in vivo*., con el tratamiento con ivermectina demostrado que aumenta la supervivencia en ratones infectados con PRV ¹³ . No se observó eficacia para la ivermectina contra el virus del Zika (ZIKV) en ratones, pero los autores reconocieron que las limitaciones del estudio justificaron la reevaluación de la actividad anti-ZIKV de la ivermectina ¹⁴ . Finalmente, la ivermectina fue el foco de un ensayo clínico de fase III en Tailandia en 2014-2017, contra la infección por DENV, en el que se observó que una dosis oral diaria única era segura y resultó en una reducción significativa en los niveles séricos de proteína NS1 viral,

pero no se observaron cambios en la viremia o el beneficio clínico (ver más abajo) [15](#) .

El agente causante de la pandemia actual de COVID-19, el SARS-CoV-2, es un virus de ARN de sentido positivo monocatenario que está estrechamente relacionado con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV). Los estudios sobre las proteínas SARS-CoV han revelado un papel potencial para IMP α / β 1 durante la infección en el cierre nucleocitoplasmático dependiente de la señal de la proteína nucleocápside SARS-CoV [16](#) , [17](#) , [18](#) , que puede afectar la división celular del huésped [19](#) . [20](#) . Además, se ha demostrado que la proteína accesoria del SARS-CoV ORF6 antagoniza la actividad antiviral del factor de transcripción STAT1 al secuestrar IMP α / β 1 en la membrana rugosa ER / Golgi [21](#) . Tomados en conjunto, estos informes sugieren que la actividad inhibidora del transporte nuclear de ivermectina puede ser efectiva contra el SARS-CoV-2.

Para probar la actividad antiviral de la ivermectina hacia el SARS-CoV-2, infectamos las células Vero / hSLAM con el aislado SARS-CoV-2 Australia / VIC01 / 2020 a un MOI de 0.1 durante 2 h, seguido de la adición de 5 μ M de ivermectina. El sobrenadante y los sedimentos celulares se cosecharon en los días 0-3 y se analizaron por RT-PCR para la replicación del ARN del SARS-CoV-2 ([Fig. 1A / B](#)). A las 24 h, hubo una reducción del 93% en el ARN viral presente en el sobrenadante (indicativo de viriones liberados) de muestras tratadas con ivermectina en comparación con el vehículo DMSO. Del mismo modo, se observó una reducción del 99,8% en el ARN viral asociado a células (indicativo de viriones no liberados y no empaquetados) con el tratamiento con ivermectina. A las 48 h, este efecto aumentó a una reducción de \sim 5000 veces del ARN viral en las muestras tratadas con ivermectina en comparación con las muestras de control, lo que indica que el tratamiento con ivermectina resultó en la pérdida efectiva de esencialmente todo el material viral en 48 h. De acuerdo con esta idea, no se observó ninguna reducción adicional en el ARN viral a las 72 h. Como hemos observado anteriormente [3](#) , [4](#) , [5](#) , no se observó toxicidad de ivermectina en

ninguno de los puntos de tiempo analizados, ni en los pocillos de muestra ni en muestras de fármaco analizadas en paralelo.

1. [Descargar: Descargar imagen de alta resolución \(712KB\)](#)
2. [Descargar: Descargar imagen a tamaño completo](#)

Figura 1 . **La ivermectina es un potente inhibidor del aislado clínico de SARS-CoV-2 Australia / VIC01 / 2020.** Las células Vero / hSLAM se infectaron con el aislado clínico de SARS-CoV-2 Australia / VIC01 / 2020 (MOI = 0.1) durante 2 h antes de la adición del vehículo (DMSO) o Ivermectina a las concentraciones indicadas. Se tomaron muestras a los 0-3 días después de la infección para cuantificar la carga viral usando PCR en tiempo real del virus asociado a las células (**A**) o sobrenadante (**B**). IC_{50} valores se determinaron en experimentos posteriores a las 48 h después de la infección usando las concentraciones indicadas de ivermectina (tratadas a las 2 h después de la infección como por **A / B**). Se realizó un análisis por PCR en tiempo real por triplicado en virus asociado a células (**C / E**) o sobrenadante (**D / F**) utilizando sondas contra los genes SARS-CoV-2 E (**C / D**) o RdRp (**E / F**). Los resultados representan la media \pm DE (n = 3). Se ajustaron curvas de respuesta a la dosis de 3 parámetros usando el prisma GraphPad para determinar los valores de CI_{50} (indicados). **SOL.** Esquema de la acción antiviral propuesta de ivermectina sobre el coronavirus. $IMP\alpha / \beta 1$ se une a la proteína de carga del coronavirus en el citoplasma (arriba) y la transloca a través del complejo de poros nucleares (NPC) al núcleo donde el complejo se desmorona y la carga viral puede reducir la respuesta antiviral de la célula huésped, lo que lleva a una infección mejorada . La ivermectina se une y desestabiliza el heterodímero $Imp\alpha / \beta 1$ evitando así que $Imp\alpha / \beta 1$ se una a la proteína viral (parte inferior) y evitando que ingrese al núcleo. Esto probablemente da como resultado una inhibición reducida de las respuestas antivirales, lo que lleva a una respuesta antiviral normal y más eficiente.

Para determinar aún más la efectividad de la ivermectina, las células infectadas con SARS-CoV-2 se trataron con diluciones seriadas de ivermectina 2 h después de la infección y se recogieron el sobrenadante y los sedimentos celulares para RT-PCR en tiempo real a las 48 h ([Fig. 1 C / D](#)) Como se indicó anteriormente, se observó una reducción > 5000 en el ARN viral tanto en el sobrenadante como en los sedimentos celulares de las muestras tratadas con ivermectina $5 \mu M$ a las 48 h, lo que equivale a una reducción del 99,98% en el ARN viral en estas muestras. Nuevamente, no se observó toxicidad con ivermectina en ninguna de las concentraciones probadas. Se determinó que la IC_{50} del

tratamiento con ivermectina era $\sim 2\mu\text{M}$ en estas condiciones. Subrayando el hecho de que el ensayo de hecho detectó específicamente SARS-CoV-2, los experimentos de RT-PCR se repitieron usando cebadores específicos para el gen viral RdRp ([Fig. 1E / F](#)) en lugar del gen E (arriba), con resultados casi idénticos observados tanto para el virus liberado (sobrenadante) como para el virus asociado a las células. Tomados en conjunto, estos resultados demuestran que la ivermectina tiene acción antiviral contra el aislado clínico de SARS-CoV-2 *in vitro* , con una dosis única capaz de controlar la replicación viral en 24-48 h en nuestro sistema. Presumimos que esto es probable mediante la inhibición de la importación nuclear de proteínas virales mediada por $\text{IMP}\alpha / \beta 1$ ([Fig. 1 G](#)), como se muestra para otros virus de ARN [4](#), [5](#), [10](#) ; confirmación de este mecanismo en el caso de SARS-CoV-2, e identificación del SARS-CoV-2 específico y / o los componentes del huésped afectados (ver [10](#)) es un enfoque importante para el trabajo futuro en este laboratorio. En última instancia, el desarrollo de un antiviral eficaz para el SARS-CoV-2, si se administra a los pacientes en una etapa temprana de la infección, podría ayudar a limitar la carga viral, prevenir la progresión grave de la enfermedad y limitar la transmisión de persona a persona. Las pruebas comparativas de ivermectina contra otros antivirales potenciales para el SARS-CoV-2 con mecanismos alternativos de acción [22](#) , [23](#) , [24](#) , [25](#) , [26](#) serían importantes tan pronto como sea posible. Este breve informe plantea la posibilidad de que la ivermectina pueda ser un antiviral útil para limitar el SARS-CoV-2, de manera similar a las ya reportadas [22](#) , [23](#) , [24](#) , [25](#), [26](#) ; hasta que se pruebe que uno de estos es beneficioso en un entorno clínico, todos deben llevarse a cabo lo más rápido posible.

Ivermectin tiene un perfil de seguridad establecido para uso humano [1](#), [12](#), [27](#) , y está aprobado por la FDA para varias infecciones parasitarias [1](#), [27](#) . Es importante destacar que las revisiones recientes y el metanálisis indican que la dosis alta de ivermectina tiene una seguridad comparable a la del tratamiento estándar de dosis baja, aunque no hay evidencia suficiente para sacar conclusiones sobre el perfil de seguridad

en el embarazo [28](#), [29](#). El próximo paso crítico en una evaluación adicional para un posible beneficio en pacientes con COVID-19 será examinar un régimen de dosificación de adición múltiple que imite el uso actual aprobado de ivermectina en humanos. Como se señaló, la ivermectina fue el foco de un reciente ensayo clínico de fase III en pacientes con dengue en Tailandia, en el que se encontró que una sola dosis diaria era segura pero no producía ningún beneficio clínico. Sin embargo, los investigadores señalaron que podría desarrollarse un régimen de dosificación mejorado, basado en datos farmacocinéticos [15](#). Aunque DENV es claramente muy diferente al SARS-CoV-2, este diseño de prueba debería informar el trabajo futuro en el futuro. En conjunto, el informe actual, combinado con un perfil de seguridad conocido, demuestra que la ivermectina es digna de mayor consideración como un posible antiviral SARS-CoV-2.

Métodos

Cultivo celular, infección viral y tratamiento farmacológico.

Las células Vero / hSLAM [30](#) se mantuvieron en Medio Esencial Mínimo de Earle (EMEM) que contenía Suero Bovino Fetal (FBS) al 7% (Bovogen Biologicals, Keilor East, AUS) L-Glutamina 2 mM, Piruvato de sodio 1 mM, 1500 mg / L de bicarbonato de sodio, HEPES 15 mM y 0.4 mg / ml de geneticina a 37 ° C, 5% de CO₂. Las células se sembraron en placas de cultivo de tejidos de 12 pocillos 24 h antes de la infección con SARS-CoV-2 (aislamiento Australia / VIC01 / 2020) a un MOI de 0.1 en los medios de infección (según los medios de mantenimiento pero que contienen solo 2% de FBS) para 2 h. Los medios que contenían inóculo se eliminaron y se reemplazaron con 1 ml de medio nuevo (FBS al 2%) que contenía ivermectina a las concentraciones indicadas o DMSO solo y se incubaron como se indica durante 0-3 días. En el punto de tiempo apropiado, se recogió el sobrenadante celular y se centrifugó durante 10 minutos a 6,000 g para eliminar los desechos y el sobrenadante se transfirió a tubos de recolección frescos. Las monocapas celulares se

recogieron por raspado y resuspensión en 1 ml de medio fresco (2% de FBS). Los controles de toxicidad se establecieron en paralelo en cada experimento en células no infectadas.

Generación de ADNc de SARS-CoV-2

El ARN se extrajo de partes alícuotas de 200 µL de sobrenadante de muestra o suspensión celular utilizando el kit QIAamp HT Virus QIAamp 96 (Qiagen, Hilden, Alemania) y se eluyó en 60 µl. La transcripción inversa se realizó utilizando el kit de cDNA BioLine SensiFAST (Bioline, Londres, Reino Unido), mezcla de reacción total (20 µl), que contiene 10 µL de extracto de ARN, 4 µl de 5x TransAmp buffer, 1 µl de Transcriptase inversa y 5 µl de Nuclease agua libre. Las reacciones se incubaron a 25 ° C durante 10 min, 42 ° C durante 15 min y 85 ° C durante 5 min.

Detección de SARS-CoV-2 utilizando un ensayo TaqMan RT-PCR en tiempo real.

El ensayo TaqMan RT-PCR se realizó con 2,5 µl de ADNc, 10 µl de diseño de cebador PrecisionPLUS qPCR Master Mix 1 µM hacia adelante (5'- AAA TTC TAT GGT GGT TGG CAC AAC ATG TT-3 '), 1 µM inversa (5'- TAG GCA TAG CTC TRT CAC AYT T-3 ') cebadores y sonda de 0.2 µM (5'-FAM-TGG GTT GGG ATT ATC-MGBNFQ-3') dirigida al gen BetaCoV RdRp (RNA polimerasa dependiente de RNA) o Forward (5' - ACA GGT ACG TTA ATA GTT AAT AGC GT -3 '), cebadores inversos 1 µM (5'-ATA TTG CAG TAC GCA CAC A-3') y sonda de 0.2 µM (5'-FAM-ACA CTA GCC ATC CTT ACT GCG CTT CG-286 NFQ-3 ') dirigido al gen E BetaCoV ³¹. Los ensayos de RT-PCR en tiempo real se realizaron en una máquina de PCR en tiempo real rápida Applied Biosystems ABI 7500 (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.) Utilizando condiciones de ciclado de 95 ° C durante 2 min, 95 ° C durante 5 s, 60 ° C durante 24 s. Se usó ADNc de SARS-CoV-2 (Ct~28) como control positivo. Los valores calculados de Ct se convirtieron en reducción de pliegue de las muestras tratadas en comparación con el control utilizando el método ΔCt (cambio de pliegue en ARN viral = $2^{-\Delta\text{Ct}}$) y se expresaron

como% de muestra DMSO sola. Los valores de CI50 se ajustaron usando curvas de respuesta a la dosis de 3 parámetros en el prisma GraphPad.

Fondos

Este trabajo fue apoyado por una beca de la National Breast Cancer Foundation (ECF-17-007) para KMW y un NHMRC SPRF (APP1103050) para DAJ.

Referencias

1

A. Gonzalez Canga , y *col.***La farmacocinética e interacciones de la ivermectina en humanos: una mini revisión**

AAPS J , 10 (1) (2008) , pp. 42 - 46

[CrossRef](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

2

V. Gotz , *et al.***Los virus de la influenza A escapan de la restricción MxA a expensas de la importación eficiente de vRNP nuclear**

Sci Rep , 6 (2016) , pág. 23138

[Google Académico](#)

3

L. Lundberg , y *col.***Los inhibidores nucleares de importación y exportación alteran la distribución de proteínas de la cápside en células de mamíferos y reducen la replicación del virus de la encefalitis equina venezolana**

Antiviral Res , 100 (3) (2013) , pp. 662 - 672

[Artículo](#)[Descargar PDF](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

4 4

MY Tay , y *col.***Localización nuclear del virus del dengue (DENV) 1-4 proteína no estructural 5; protección contra los 4 serotipos DENV por el inhibidor Ivermectin**

Antiviral Res , 99 (3) (2013) , pp. 301 - 306

[Artículo](#)[Descargar PDF](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

5 5

KM Wagstaff , y *col.***La ivermectina es un inhibidor específico de la importación nuclear importada alfa / beta mediada capaz de inhibir la replicación del VIH-1 y el virus del dengue**

The Biochemical journal , 443 (3) (2012) , págs. 851 - 856

[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

6 6

KM Wagstaff , y col.**Un ensayo basado en AlphaScreen (R) para la detección de alto rendimiento de inhibidores específicos de importación nuclear**

Journal of biomolecular screening , 16 (2) (2011) , págs. 192 - 200

[CrossRef](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

7 7

E. Mastrangelo , *et al.***La ivermectina es un potente inhibidor de la replicación de flavivirus dirigido específicamente a la actividad helicasa NS3: nuevas perspectivas para un fármaco antiguo**

The Journal of antimicrobial quimioterapia (2012)

[Google Académico](#)

8

FK Kosyna , *et al.***El inhibidor específico de importina alfa / beta Ivermectina afecta las vías de respuesta a la hipoxia dependientes de HIF**

Biol Chem , 396 (12) (2015) , pp. 1,357 mil - 1367

[CrossRef](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

9 9

PJ van der Watt , y col.**Dirigido al receptor de importación nuclear Kpnbeta1 como agente terapéutico contra el cáncer**

Mol Cancer Ther , 15 (4) (2016) , págs. 560 - 573

[CrossRef](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

10

SNY Yang , y col.**El ivermectina antiviral de amplio espectro se dirige al heterodímero alfa / beta1 del transporte nuclear del huésped importina**

Antiviral Res (2020) , pág. 104760

[Artículo](#)[Descargar PDF](#)[Google Scholar](#)

11

L. Caly , KM Wagstaff , DA Jan**Tráfico nuclear de proteínas a partir de virus de ARN: diana potencial para los antivirales?**

Investigación antiviral , 95 (2012) , pp. 202 - 206

[Artículo](#)[Descargar PDF](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

12

DA Jans , AJ Martin , KM Wagstaff**Inhibidores del transporte nuclear**

Curr Opin Cell Biol , 58 (2019) , pp. 50 - 60

[Artículo](#)[Descargar PDF](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

1

3

C. Lv , y col.**La ivermectina inhibe la ADN polimerasa UL42 de la entrada del virus de la seudorrabia en el núcleo y la proliferación del virus in vitro y vivo**

Antiviral Res , 159 (2018) , pp. 55 - 62

[Artículo](#)[Descargar PDF](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

[1](#)
[4](#)

H. Ketkar , *et al.***Falta de eficacia de la ivermectina para la prevención de una infección letal por el virus del Zika en un sistema murino**

Diagn Microbiol Infect Dis , 95 (1) (2019) , pp. 38 - 40

[Artículo](#)[Descargar PDF](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

[1](#)
[5](#)

Yamasmith, E., et al., Eficacia y seguridad de la ivermectina contra la infección por dengue: un ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en la 34ª reunión anual del Royal College of Physicians of Thailand- 'Medicina interna y Una salud '. 2018: Chonburi, Tailandia.

[Google Académico](#)

RR Rowland , *y col.***Localización intracelular de la proteína nucleocápside del coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo: ausencia de acumulación nucleolar durante la infección y después de la expresión como proteína recombinante en células vero**

J Virol , 79 (17) (2005) , págs. 11507 - 11512

[CrossRef](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

KA Timani , *y col.***Propiedades de localización nuclear / nucleolar de la proteína nucleocápside C-terminal del coronavirus del SARS**

Virus Res , 114 (1-2) (2005) , pp. 23 - 34

[Artículo](#)[Descargar PDF](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

WN Wulan , y *col.***Transporte nucleocitoplasmático de proteínas nucleocápsides de virus de ARN envueltos**

Front Microbiol , 6 (2015) , pág. 553

[Google Académico](#)

JA Hiscox , y *col.***La nucleoproteína del virus de la bronquitis infecciosa por coronavirus se localiza en el nucleolo**

J Virol , 75 (1) (2001) , págs. 506 - 512

[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

T. Wurm , *et al.***La localización en el nucleolo es una característica común de las nucleoproteínas de coronavirus, y la proteína puede alterar la división celular del huésped.**

J Virol , 75 (19) (2001) , págs. 9345 - 9356

[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

M. Frieman , *et al.***El coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo ORF6 antagoniza la función STAT1 al secuestrar factores de importación nuclear en el retículo endoplásmico rugoso / membrana de Golgi**

J Virol , 81 (18) (2007) , págs. 9812 - 9824

[CrossRef](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

L. Dong , S. Hu , J. Gao **Descubriendo medicamentos para tratar la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)**

Drug Discov Ther , 14 (1) (2020) , pp. 58 - 60

[CrossRef](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

AA Elfiky **Anti-HCV, inhibidores de nucleótidos, reutilización contra COVID-19**

Life Sci , 248 (2020) , pág. 117477

[Artículo](#)[Descargar PDF](#)[Google Scholar](#)

CJ Gordon , *y col.* **El compuesto antiviral remdesivir inhibe potentemente la ARN polimerasa dependiente de ARN del coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio**

J Biol Chem (2020)

[Google Académico](#)

G. Li , E. De Clercq **Opciones terapéuticas para el nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV)**

Nat Rev Drug Discov , 19 (3) (2020) , págs. 149 - 150

[CrossRef](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

M. Wang , *et al.* **El remdesivir y la cloroquina inhiben eficazmente el nuevo coronavirus recién surgido (2019-nCoV) in vitro**

Cell Res , 30 (3) (2020) , págs. 269 - 271

[CrossRef](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

D. Buonfrate , *et al.* **Dosis versus dosis única de ivermectina para la infección por Strongyloides stercoralis (Strong Treat 1 a 4): un ensayo multicéntrico, abierto, de fase 3, aleatorizado de superioridad controlada**

Lancet Infect Dis , 19 (11) (2019) , págs. 1181 - 1190

M. Navarro , *et al.* **Seguridad de altas dosis de ivermectina: una revisión sistemática y metaanálisis**

J Antimicrob Chemother , 75 (4) (2020) , págs. 827 - 834

[CrossRef](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

Lancet Glob Health , 8 (1) (2020) , págs. E92 - e100

[Artículo](#)[Descargar PDF](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

N. Ono , *et al.***Los virus del sarampión en los frotis de garganta de pacientes con sarampión usan una molécula de activación linfocítica de señalización (CDw150) pero no CD46 como receptor celular**

J Virol , 75 (9) (2001) , págs. 4399 - 4401

[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

VM Corman , *y col.***Detección del nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV) por RT-PCR en tiempo real**

Euro Surveill , 25 (3) (2020)

[Google Académico](#)

[Ver resumen](#)

© 2020 El (los) Autor (es). Publicado por Elsevier BV

Artículos recomendados

- [Análisis de dianas terapéuticas para SARS-CoV-2 y descubrimiento de fármacos potenciales por métodos computacionales.](#)

Acta Pharmaceutica Sinica B, 2020

[Descargar PDF](#)[Ver detalles](#)

- [Investigar el impacto de la gripe en el exceso de mortalidad en todas las edades en Italia durante las últimas temporadas \(temporadas 2013 / 14-2016 / 17\)](#)

Revista Internacional de Enfermedades Infecciosas, Volumen 88, 2019, pp. 127-134

[Descargar PDF](#)[Ver detalles](#)

-

La entrada de células SARS-CoV-2 depende de ACE2 y TMPRSS2 y está bloqueada por un inhibidor de proteasa clínicamente probado