



COLEGIO DE MEDICOS VETERINARIOS DE LA PROVINCIA DE MENDOZA

LEY PROVINCIAL Nº 7825 - DECRETO REGLAMENTARIO 1958/11
Derqui 114 - Tel 0261 - 4243250 (5501) Godoy Cruz - Mendoza
E- mail: info@colvetmza.com.ar

Divulgación Científica
Artículo número 36, noviembre 2025

Hallazgos científicos que prometen nuevas aplicaciones terapéuticas de la Ivermectina

Dra. Vet. Daniela M. Ferré

Laboratorio de Genética, Ambiente y Reproducción

Universidad Juan Agustín Maza, Mendoza, Argentina

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas

dferre@profesores.umaza.edu.ar

La presente es una actualización basada en artículos científicos recientes sobre nuevos usos de ivermectina (IVM), que amplía una nota previa (https://www.colvetmza.com.ar/wp-content/uploads/2023/05/11-Ferre_-2023-Ivermectina.pdf), y que nos ubica a los veterinarios en una coyuntura al momento de diseñar y aplicar una terapia con uno de los fármacos más vendidos a nivel mundial.

Las avermectinas son producidas por bacterias *Streptomyces avermitilis* presentes en el suelo. Pertenecen a la familia de las lactonas macrocíclicas, reconocidas como “medicamentos milagrosos” por su amplio espectro de actividad biológica, principalmente como nematocidas, acaricidas e insecticidas. El complejo natural consta de ocho componentes relacionados (A1a, A1b, A2a, A2b, B1a, B1b, B2a y B2b), entre los que destaca la mezcla de las fracciones B1a ($\geq 80\%$) y B1b ($\leq 20\%$) denominada Abamectina. Esta, tras un proceso semisintético de hidrogenación selectiva, da origen a la IVM ($\geq 80\%$ de 22,23-dihidro-B1a y el resto de 22,23-dihidro-B1b)

Estas lactonas fueron descubiertas en la década del '60, en 1981 se comercializó el primer fármaco veterinario con IVM y seis años después se registró su uso para humanos. En el 2015, el premio Nobel de Fisiología o Medicina fue fraccionado en dos asignaciones, una de ellas compartida entre William Campbell y Satoshi Omura por sus estudios que incluyeron el descubrimiento y posterior desarrollo de IVM, alcanzando el tratamiento exitoso de la filariasis linfática (elefantiasis) y la oncocercosis (ceguera de los ríos). Ambas, enfermedades tropicales desatendidas de África y de las Américas.

Muy recientemente se presenta a la IVM y algunos nuevos compuestos sintéticos derivados, creados por modificaciones químicas a nivel experimental, como posibles agentes para tratamientos oncológicos. Estas investigaciones se encuentran en estadios tempranos y están basadas en ensayos *in vitro* en líneas celulares tumorales. La prometedora actividad



COLEGIO DE MEDICOS VETERINARIOS DE LA PROVINCIA DE MENDOZA

LEY PROVINCIAL Nº 7825 - DECRETO REGLAMENTARIO 1958/11
Derqui 114 - Tel 0261 - 4243250 (5501) Godoy Cruz - Mendoza
E- mail: info@colvetmza.com.ar

Divulgación Científica
Artículo número 36, noviembre 2025

anticancerígena es adjudicada a la capacidad de inhibir la proliferación celular, por ejemplo, debido a la disminución de las células madres cancerosas (CSCs, del inglés cancer stem cells); arresto del ciclo celular en G0/G1 o Síntesis, inducción de la apoptosis temprana, tardía o necrosis, mayoritariamente a través de la vía dependiente de las caspasas que activan enzimas apoptóticas, así como también al generar aumento de los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) y peroxidación lipídica, con lo que se promueve el estrés oxidativo, la citotoxicidad y consecuentemente la apoptosis. Finalmente, se advierte de la capacidad de estas lactonas de reducir la producción de interleucina 6 (IL-6) en el microambiente tumoral, vinculada a la metástasis y la resistencia celular frente a la acción de determinados fármacos en las quimioterapias.

Cabe destacar que en los ensayos realizados se evidenció una importante selectividad de las diversas concentraciones de IVM y sus diferentes derivados para embestir las variadas células de las líneas celulares de cáncer de próstata, adenocarcinoma mamario, cáncer de pulmón, colorrectal, cáncer de ovario, leucemia y carcinoma de células escamosas esofágicas. Por lo tanto, resulta apresurado generar conclusiones que permitan trasladar los resultados a aplicaciones clínicas. En menor medida, existe evidencia preclínica en modelos *in vivo* que demuestra la capacidad de la IVM para reducir el tamaño tumoral, particularmente en modelos murinos de xenoinjerto de cáncer de mama y de ovario (ratones inoculados con células tumorales).

El potencial antiinflamatorio o inmunomodulador de IVM ha sido demostrado en el tratamiento experimental de personas con rosácea y en los modelos de asma alérgica y dermatitis alérgica en ratones. En todos ellos se destaca la inhibición de citocinas proinflamatorias como son las interleucinas y el factor de necrosis tumoral, y mediadores inflamatorios como prostaglandina E2, metaloproteinasas, óxido nítrico y ciclooxygenasa-2. Particularmente, para el caso de la rosácea, una enfermedad crónica que se presenta con infiltración de células inflamatorias, vasodilatación, edema y presencia del ácaro *Demodex*, se ha demostrado que la IVM inhibe la producción de citocinas inducida por lipopolisacáridos (LPS). Los LPS son componentes de la membrana de bacterias gramnegativas, por lo que se sugiere que esta lactona podría ser útil en casos de personas internadas bajo cuidados intensivos que presentan mayor riesgo de infecciones bacterianas mediadas por LPS. Adicionalmente, en el tratamiento intragástrico del asma alérgico en ratones, se observó disminución de la infiltración de células inflamatorias en el líquido bronco alveolar y de la producción de moco en el tejido respiratorio.



COLEGIO DE MEDICOS VETERINARIOS DE LA PROVINCIA DE MENDOZA

LEY PROVINCIAL Nº 7825 - DECRETO REGLAMENTARIO 1958/11

Derqui 114 - Tel 0261 - 4243250 (5501) Godoy Cruz - Mendoza

E- mail: info@colvetmza.com.ar

Divulgación Científica
Artículo número 36, noviembre 2025

La acción antiviral es quizás la mejor conocida debido a los estudios que se difundieron mediáticamente a la población, pero que hasta ahora muestran resultados inconclusos para el tratamiento de infecciones causadas por el coronavirus SARS-CoV-2. El potencial antiviral de la IVM en el COVID-19 se adjudica a la inhibición del transporte citoplasmático-nuclear de las proteínas virales mediado por las proteínas transportadoras presentes en el citosol, que recibe el nombre de complejo heterodímero importina (IMP) $\alpha/\beta 1$, que se unen al Complejo de Poro Nuclear ubicado en la envoltura nuclear. En investigaciones que aún se encuentran en etapas iniciales, la IVM también ha demostrado una actividad antiviral contra el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1, del inglés Human immunodeficiency virus type 1), virus de la gripe A (IAV, del inglés Influenza A virus), los flavivirus Zika y el Virus del Oeste del Nilo (WNV, del inglés West-Nile virus), y adenovirus humanos, en los que también está involucrado el complejo IMP $\alpha/\beta 1$ para que las proteínas virales ingresen al núcleo de las células.

El tratamiento con IVM de enfermedades autoinmunes está siendo estudiado en forma preliminar.

En el ámbito veterinario la ganadería es la actividad más implicada en el uso de IVM. Aunque los hallazgos aquí divulgados resultan alentadores o estimulantes para promover aún más el uso de esta droga, no debemos olvidar dos particularidades que podrían poner en riesgo la salud animal y de las personas frente a un uso indebido de este medicamento. El primero de ellos es que, en determinados perros, la ausencia de la glicoproteína de permeabilidad P (P-gp) funcional o proteína de resistencia a múltiples fármacos (MDR1) puede ocasionar toxicidad con riesgo de muerte ante exposiciones a IVM (animales con mutaciones del gen ABCB1-1 antiguamente denominado MDR1). P-gp ubicada en la barrera hematoencefálica, tiene un efecto protector e impide el ingreso y acumulación de la IVM en el sistema nervioso central. La mutación del gen P-gp suele presentarse en raza de perros pastores collies, pastores de Shetland o sheltie y australianos, whippets de pelo largo o Silken Windsprite, Bobtail o antiguo pastor inglés, el lebrele Silken Windhound, pastor blanco y alemán, y posiblemente los nacidos de cruces con alguna de ellas. Esto puede ocurrir también, en perros con P-gp funcional pero que han sido sometidos a dosis más altas que las indicadas para dirofilariasis.

Por otro lado, la segunda consideración al momento de usar IVM en ganadería es que la presencia de residuos de IVM en tejidos comestibles de animales productores de alimentos podría exponer en forma crónica a la población a bajas concentraciones de esta droga de la



COLEGIO DE MEDICOS VETERINARIOS DE LA PROVINCIA DE MENDOZA

LEY PROVINCIAL N° 7825 - DECRETO REGLAMENTARIO 1958/11

Derqui 114 - Tel 0261 - 4243250 (5501) Godoy Cruz - Mendoza

E- mail: info@colvetmza.com.ar

Divulgación Científica
Artículo número 36, noviembre 2025

que aun no está esclarecido su potencial carcinogénico por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC, del inglés International Agency for Research on Cancer). Aquí, la responsabilidad del veterinario radica en el cumplimiento del tiempo de espera de IVM al ser usada en las distintas especies de animales productoras de alimentos.

Entre otras consideraciones a tener en cuenta, destaco que los hallazgos presentados se han obtenido principalmente de ensayos experimentales, que en nuestro país el Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA) debe autorizar nuevas indicaciones y usos de los medicamentos veterinarios (las formulaciones actualmente disponibles son subcutánea para bovinos, ovinos, cerdos y camélidos sudamericanos, pastas para uso oral en caballos y comprimidos para caninos), y que debemos tener presente otras problemáticas asociadas al uso masivo de IVM como son el impacto negativo en la fauna coprófaga y el suelo y la resistencia parasitaria, que serán motivo de otra nota de actualización.

Dra. Daniela Ferré