

Estudio de Seguridad y Eficacia de la Ivermectina oral en la Profilaxis de la Enfermedad COVID-19 en Individuos Post-exposición al COVID-19 por Contacto Estrecho o Nexo Epidemiológico.

INTRODUCCIÓN

1 Características de SARS-CoV-2 y evolución clínica

En diciembre de 2019, a partir de la detección de cuadros de neumonía de origen desconocido en la ciudad de Wuhan (China), se identificó un nuevo tipo de coronavirus (SARS-CoV-2)¹, cuya propagación generó una de las mayores crisis de salud pública a nivel global de esta generación, acompañada de severas consecuencias socio económicas a nivel mundial ^{2,3}. El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) es un virus de ARN monocatenario que causa un síndrome respiratorio agudo severo.

La asociación entre SARS-CoV y SARS-CoV-2 fue tempranamente avalada por los análisis hechos a la proteína S (espiga) que caracteriza a ambos virus, por lo que quedó claro que había una similitud importante entre estas estructuras transmembranales, haciéndolas prácticamente superponibles entre sí. La única porción que es significativamente distinta es un dominio de unión a furina en la proteína S de SARS-CoV-2, que se ha especulado que podría expandir el tropismo o aumentar la transmisibilidad del virus, en comparación al SARS-CoV del año 2003. ⁴

Por otra parte, una de las porciones más conservadas de la proteína es el dominio de unión a receptor (RBD), que presenta una afinidad similar (y que según reportes puede ser mayor) a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA2) en comparación con SARS-CoV. ⁴ Este receptor funcional se encuentra en tejidos como el epitelio alveolar del pulmón, endotelio arterial y venoso, músculo liso, epitelio tubular renal y epitelio del intestino delgado, lo que explica en gran medida la sintomatología y presentación clínica de los pacientes con COVID-19. ⁵

En cuanto a la presentación clínica de los pacientes, se ha calculado que el período de incubación del virus es de 5.1 días (95% CI 4.5 a 5.8 días), y que el 97,5% de los pacientes presentará síntomas a los 11 días (95% CI 8.2 a 15.6 días). El paciente promedio con COVID-19 presenta los siguientes síntomas: fiebre (78%), tos (60-79%), y mialgias o fatiga (35.8 a 44%); 55% desarrolla disnea, que aparece en promedio 8 días después del inicio de los síntomas. Se ha calculado que la mortalidad es del 5.7%, según el estudio “Real Estimates of mortality following COVID-19” de Baud et al. ⁶ A la presentación de la sintomatología hay que agregar la de las comorbilidades que acompañan a cada paciente y que pueden afectar negativamente su diagnóstico⁴. Actualmente se considera que, al menos en un grupo de pacientes, la sintomatología severa se relaciona con una tormenta de citoquinas producida en el contexto del síndrome de distress respiratorio agudo que conduce al deterioro de la función pulmonar ⁷.

La gravedad de la enfermedad de COVID-19 está asociada a un perfil de citoquinas, que se asemeja al de la linfocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH), y se caracteriza por un aumento de la interleucina (IL) -2, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína 10 inducible por interferón- γ , proteína quimio atrayente de monocitos 1, proteína inflamatoria de macrófagos 1 - α y factor de necrosis tumoral- α . Los predictores de mortalidad de un reciente estudio retrospectivo y multicéntrico de 150 casos confirmados de COVID-19 en Wuhan, China, incluyeron ferritina elevada (media 1297,6 ng / ml en no sobrevivientes frente a 614,0 ng / ml en sobrevivientes; $p < 0,001$) e IL-6 ($p < 0,0001$), lo que sugiere que la mortalidad podría deberse a hiperinflamación viral.⁷ No obstante, se han ido reportando casos donde se halló afectación de tejido y órganos cuya concentración de receptores ECA2 es muy disímil (miocardio, cerebro). En todos ellos, el común denominador fue la trombosis de pequeños vasos, tal cual se observa en entidades tales como el Síndrome Antifosfolipídico Catastrófico (SAC) y la Coagulación Intravascular Diseminada (CID).⁷

Por otro lado, una gran cantidad de pacientes con COVID-19 presentó sintomatología leve o ningún síntoma, factor que incrementó, por el alto nivel de contagio de este virus, la posibilidad de su rápida dispersión en la comunidad⁴.

2 El reposicionamiento de fármacos

El inicio abrupto y la rápida diseminación de SARS-CoV-2, limitó los tiempos para el diseño y evaluación de fármacos específicos, por lo que junto a las medidas de diagnóstico rápido y aislamiento, y al desarrollo de vacunas que inmunicen a la población frente al virus, se ha optado por medidas de “reposicionamiento farmacológico”, en un esfuerzo por buscar terapias eficaces que contrarresten los efectos más graves de la enfermedad, que constituyen aproximadamente el 15% de los casos, de acuerdo a lo expuesto por la Organización Mundial de la Salud^{6,8,9}.

El reposicionamiento de fármacos existentes en el mercado, con perfiles de seguridad establecidos, que se aplican sobre otras indicaciones terapéuticas, es una estrategia pragmática (que ya tuvo buenos resultados con otras drogas), más económica y rápida que el desarrollo de nuevos fármacos, y puede ser una herramienta clave en una situación de emergencia como lo es la actual.^{10,11}

Considerando que al día de la fecha no existen terapias específicas aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para el SARS-CoV-2, se están investigando diferentes fármacos reposicionables en ensayos clínicos y protocolos de uso compasivo basados en la actividad in vitro (contra SARS-CoV-2 y otros virus relacionados) y/o en la limitada experiencia clínica disponible. Estos estudios se encuentran actualmente en diferentes fases, y algunos ya han arrojado resultados alentadores en cuanto a su eficacia para el tratamiento de la enfermedad.

3 Mecanismos de acción de la ivermectina y antecedentes

En relación a la ivermectina hay diversos estudios en ejecución y otros completados, tanto para uso profiláctico, como para tratamiento en casos leves y en casos severos de COVID-19. Los estudios de Caly et al., basados en la experiencia anterior con la ivermectina y su acción sobre otros virus, sugieren que la ivermectina tiene un efecto inhibitor del SARS-CoV-2^{12,13,14}.

La ivermectina fue introducida comercialmente por primera vez en 1981 para su utilización en animales, y fue utilizada posteriormente para diversas enfermedades en seres humanos. Ha mostrado una amplia gama de actividades, que van desde la actividad endo/ectoparasitida, hasta actividad antiviral, antibacteriana y anticancerígena.¹⁵ Desde 1980 se ha incluido en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con millones de dosis suministradas anualmente a través de programas de distribución masiva de medicamentos¹⁴.

El primer reporte sobre la eficacia de la ivermectina *in vivo*, fue el de su efecto sobre los parvovirus en un cangrejo de aguas dulces (*Cherax quadricarinatus*)¹⁵. Los estudios de Caly et al. Junto a los de otros grupos, han demostrado también la eficacia de su actividad antiviral contra una amplia gama de virus *in vitro*. Se ha confirmado que inhibe la importación nuclear IN y la replicación del VIH-1¹⁶. Se ha demostrado también que la ivermectina inhibe la importación nuclear de proteínas del huésped y virales, entre ellas la proteína no estructural 5 del virus símico SV40 (T-ag) y el virus del dengue (DENV).¹³

Se ha demostrado que limita la infección por virus de ARN como el DENV 1-4, el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis equina venezolana (VEEV), y la gripe, y se cree que esta actividad de amplio espectro se debe a la acción de muchos virus de ARN diferentes en IMP α / β 1 durante la infección¹³. La ivermectina también ha demostrado ser eficaz contra el virus de la pseudorabia del ADN (PRV), contra el virus Zika (ZIKV) en ratones, pero autores reconocieron que las limitaciones del estudio justificaban la reevaluación de la actividad de la ivermectina contra el ZIKV.^{12,13,17}

El agente causante de la actual pandemia de COVID-19, el SARS-CoV-2, es un virus de ARN de sentido positivo de una sola hebra que está estrechamente relacionado con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV).¹²

Los estudios sobre las proteínas del SARS-CoV han revelado un posible papel de IMP α / β 1 durante la infección en el cierre nucleocitoplásico dependiente de la señal de la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV, que puede repercutir en la división de la célula.¹² Además, se ha demostrado que la proteína accesoria del SARS-CoV, la proteína ORF6, antagoniza la actividad antiviral del factor de transcripción STAT1 al secuestrar IMP α / β 1 en la ER/Golgi membrana rugosa. En conjunto, estos informes sugieren que la actividad inhibitor del transporte nuclear de la ivermectina puede ser eficaz contra el SARS-CoV-2.¹²

Sobre el virus COVID 19, la ivermectina tendría dos tipos de acción: extra e intracelular.³ La acción extracelular es a través de interacción con cavidades o canales de ionoforos presentes en el sarcolema de la membrana celular, que atrapan electrolíticamente a la corona de la cápside del virus e impiden el acceso a la célula. En el mecanismo

Intracelular, se lleva a cabo mediante una desestabilización de complejo heterodimero IMPORTINA (IMPA alfa/b1) un cotransportador que llevaría al virus al núcleo. Al desestabilizarse se bloquea la entrada del virus al núcleo y con ello impide la replicación viral.³

Hasta el día de hoy, se están realizando numerosos ensayos clínicos en todo el mundo para evaluar la actividad antiviral de la ivermectina en el tratamiento (en casos leves y severos) y profilaxis contra el COVID-19. En la base de datos de la Biblioteca Nacional de EEUU, se pueden encontrar cerca de 60 estudios clínicos en diferentes fases, de los cuales algunos ya han arrojado resultados. Se puede acceder a estos ensayos a través de <https://www.clinicaltrials.gov/ivermectina& covid>.

En Tucumán, el protocolo IVERCAR-TUC (NCT Clinical Trials NCT04701710), evaluó el efecto del uso de la ivermectina asociada a la iota-carragenina en dosis repetidas en la cavidad oral para profilaxis en el grupo del personal de salud. El uso de ambos fármacos asociados permitiría reducir la probabilidad de la aparición de manifestaciones clínicas severas de la enfermedad, y disminuiría la carga viral y el tiempo de diseminación del virus en la fase preclínica.¹⁸

Por otro lado, el protocolo I.D.D.E.A. propone la hipótesis del uso de ivermectina, dexametasona, vitamina D3, enoxaparina y aspirina (de acuerdo al grado de sintomatología), para disminuir en los pacientes leves el riesgo de internación y en los pacientes severos la mortalidad. Ambos estudios han demostrado eficacia y seguridad según los criterios de valoración primarios y secundarios de la ivermectina en relación con el COVID-19.^{19,20}

4 Farmacocinética y seguridad de la ivermectina oral

La ivermectina se encuentra autorizada por la FDA (Food and Drug Administration), autoridades de alta vigilancia sanitaria y ANMAT, en las formas farmacéuticas comprimidos y solución oral para absorción sistémica, y para administración tópica como crema al 0.5% y 1%.²¹ Luego de su metabolización en el organismo humano, sus metabolitos son eliminados casi exclusivamente en las heces durante alrededor de 12 días, mientras que menos del 1% de la dosis administrada es excretada por la orina. La vida media plasmática de la Ivermectina es de alrededor de 12 horas y la de los metabolitos, alrededor de tres días.²

Estudios han demostrado la efectividad de la ivermectina oral en el tratamiento de endoparásitos y ectoparásitos. Hay informes de su manejo en sarna, miasis, oncocercosis, larvas de migraña de la piel e incluso pediculosis, hasta el punto de que hoy es el fármaco de elección para el tratamiento y control de la oncocercosis¹⁴. Los efectos secundarios que se han informado son fiebre, dolor de cabeza, prurito, edema, mialgia y artralgia en el 64% de ellos con la primera dosis, y el 50% con la segunda, pero de intensidad leve a moderada, que cedió fácilmente con aspirina y / o antihistamínicos.

Otros efectos observados fueron mareos, somnolencia e hipotensión, los cuales son ligeros y breves^{14, 21}.

El medicamento es bien tolerado en niños mayores de 5 años, y administrado por vía oral, no cruza la barrera hematoencefálica. Está contraindicado en el embarazo, aunque se han informado estudios en los que se administró inadvertidamente a mujeres en el primer trimestre del embarazo sin encontrar efectos teratogénicos. Se debe evitar su uso concomitante con medicamentos que actúan sobre los receptores GABA, los barbitúricos y los benzodiazepinas.¹⁴

5 Reposicionamiento de la ivermectina para el tratamiento y profilaxis de COVID-19

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, y lo imperioso que resulta reducir las internaciones intrahospitalarias y la tasa de mortalidad, a la vez que optimizar los RRHH sanitarios, nuestro sistema de salud consideró estratégico el estudio del reposicionamiento del fármaco ivermectina para tratamiento y profilaxis de COVID-19.

Como ya se evaluó anteriormente en el personal de salud, asociado a iota-carragenina (IVERCAR-TUC), en este caso se busca evaluar el efecto del uso de Ivermectina oral sobre la aparición y eventual progresión de enfermedad COVID-19 en una población de individuos sanos que se encuentra expuesta al contagio por contacto estrecho con un caso positivo de COVID-19 o nexa epidemiológico.

OBJETIVOS, HIPÓTESIS Y VARIABLES DEL ESTUDIO

a. Objetivo del estudio

Evaluar el efecto del uso de la Ivermectina sobre la aparición y eventual progresión de enfermedad COVID-19 en una población de individuos sanos que se han encontrado expuestos y con mayor riesgo de contagio por ser contacto estrecho o nexa epidemiológico

b. Hipótesis de estudio

El tratamiento con ivermectina disminuiría la probabilidad de aparición o progreso de manifestaciones clínicas y de aparición de enfermedad severa, y disminuiría la carga viral y el tiempo de diseminación de virus.

c. Variables de estudio

Comparación entre ambos grupos de tratamiento de las siguientes variables:

Primarias

- Incidencia de aparición de síntomas relacionados con infección por CoVid-19
- Tiempo de duración de los síntomas secundarios a infección por Covid -19
- Incidencia de progresión a enfermedad severa
- Incidencia de caída o recaída clínica luego del alta, en los casos que contraigan CoVid-19
- Incidencia de eventos adversos reportados

Secundarias

- Incidencia de detección de CoVid-19
- Tiempo de persistencia del virus

1. SINOPSIS DEL ESTUDIO

Código de Protocolo	Adenda Exp : 5077/410-CH-2020 IP Dra. Rossana Chahla – Dr. Luis Medina Ruiz
Centro Monitor	Secretaria Ejecutiva Medica – Presidencia SIPROSA Hospital Avellaneda
Título del Estudio	Estudio de Seguridad y Eficacia de la Ivermectina oral en la profilaxis de la enfermedad COVID-19 en individuos post-exposición por contacto estrecho o nexa epidemiológico.
Tipo de Estudio	Ensayo clínico controlado con placebo, ciego y aleatorizado con Grupo Control (GC) y Grupo Tratamiento (GT). Relación de aleatorización: 2:1. Grupo Tratamiento n=500. Grupo Placebo n=250
Justificación	<p>La emergencia del COVID-19 requiere del rápido desarrollo de estrategias para evitar el impacto de la enfermedad en la población, para disminuir la saturación de nuestro sistema sanitario y para reducir el nivel de mortalidad por coronavirus.</p> <p>Teniendo en cuenta las características del test de diagnóstico de detección de ARN, que no es inmediato, y que se hace imprescindible el control del contagio durante los primeros días del desarrollo de la enfermedad, este tratamiento con ivermectina en casos sospechosos de COVID-19 (por nexa epidemiológico) contribuiría al control del contagio durante la primera parte de la infección, incluso en ausencia de síntomas de la enfermedad.</p>
Hipótesis de Trabajo	El tratamiento con ivermectina disminuiría la probabilidad de aparición y progreso de manifestaciones clínicas y de aparición de enfermedad severa, y disminuiría la carga viral y el tiempo de diseminación de virus.

Objetivo principal	Evaluar el efecto del uso de la Ivermectina sobre la aparición y eventual progresión de enfermedad COVID-19 en una población de individuos sanos que se han encontrado expuestos y con mayor riesgo de contagio por ser contacto estrecho o nexo epidemiológico.
Variables de estudio	<p>Comparación entre ambos grupos de tratamiento de las siguientes variables:</p> <p>Primarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de aparición de síntomas relacionados con infección por CoVid-19 • Tiempo de duración de los síntomas secundarios a infección por Covid -19 • Incidencia de progresión a enfermedad severa • Incidencia de caída o recaída clínica luego del alta, en los casos que contraigan CoVid-19 • Incidencia de eventos adversos reportados <p>Secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de detección de CoVid-19 • Tiempo de persistencia del virus
Población	Estará constituida por individuos sanos que se encuentran expuestos y con mayor riesgo de contagio de COVID-19 por ser contacto estrecho o nexo epidemiológico. Se incluirán un total de 750 individuos que cumplan con los criterios de inclusión.
Criterios de elegibilidad	<p>Inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mayores de 18 años de cualquier sexo 2. Mujeres en edad fértil con realización de test de embarazo negativo 3. En grupo contacto estrecho o nexo epidemiológico 4. Capaces de entender y otorgar un consentimiento informado por escrito. 5. Test RT-PCR con resultado negativo. <p>Exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipersensibilidad o alergia conocida a cualquier componente del producto en evaluación. 2. Edad menor de 18 años. 3. Uso de inmunodepresores (incluidos los corticosteroides sistémicos) en los últimos 30 días. 4. Embarazadas o lactantes. 5. Pacientes con otras enfermedades infecciosas agudas.

	<p>6. Pacientes con enfermedad autoinmune y / o enfermedades crónicas descompensadas.</p> <p>7. Que hayan recibido un vacuna para Covid 19 (1/2 dosis) o que hayan tomado ivermetina (previo a los 30 días del estudio) o que estén participando de otro estudio de profilaxis para COVID.</p> <p>Discontinuación:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Desarrollo de alguna reacción adversa medicamentosa seria o severa que, a criterio del investigador, ponga en riesgo al sujeto en estudio 2. Desarrollo de síntomas o test positivo para COVID-19
<p>Intervención</p>	<p>Randomización a Grupo Tratamiento Ivermectina 0,6mg/kg de peso en dos tomas (1° toma el día 1 y 2° toma el día 7) vs. Placebo, dos tomas (1° toma el día 1 y 2° toma el día 7). Control al día 7, final período de intervención.</p> <p>Se indicará para la mejor absorción de ivermectina que la misma se administre durante el almuerzo. La dosis será controlada por kg de peso, no sobrepasando en ningún caso (en individuos de más de 70 kg) los 7 comprimidos por toma.</p>
<p>Diseño del estudio</p>	<p>El estudio tiene una duración de 14 días Período de intervención: 7 días Período de seguimiento post intervención: 14 días</p> <p>Si el paciente presentara síntomas y test positivo para COVID-19 se suspende el tratamiento de investigación para ser atendido por el personal de salud con cuidados estándar para infección por coronavirus y se indicara un periodo de seguimiento post-intervención de 21 días.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visita 0 = Día 0: Información del estudio al paciente y firma del consentimiento informado. Datos de filiación, control clínico, registro de comorbilidades, y toma de RT-PCR • Visita 1 = Día 1: Resultados del PCR. Enrolamiento al estudio. Randomización a tratamiento o placebo Dispensación del fármaco o placebo • Día 4: Seguimiento remoto. Control de síntomas y efectos colaterales • Visita 2= Día 7: Dispensación de la 2da dosis. Control de síntomas y efectos colaterales • Visita 3= Día 14: Control de síntomas y efectos colaterales. Finalización del seguimiento post intervención Test RT-PCR.

<p>Análisis estadístico</p>	<p>Se presentará una estadística descriptiva de todas las variables analizadas. Para comparar las variables continuas se utilizará una prueba t o prueba de Wilcoxon, mientras que, para las variables no continuas o categóricas, se utilizará un test de chi-cuadrado o de Fisher. Para análisis de interacción de variables se usara regresión logística multivariada el análisis de seguridad se presentará la tasa de incidencia de los EA reportados describiendo su severidad y su relación con el tratamiento en estudio.</p>
------------------------------------	---



Referencias

1. WHO. Pneumonia of unknown cause – China. <http://www.who.int>. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/>. Published 2020. Accessed February 24, 2021.
2. Ministerio de Salud Pública de la Provincia de Tucumán. *Protocolo de Investigación Para Uso Extendido de Ivermectina En El Tratamiento de Pacientes En Estadio Leve Con Enfermedad (COVID-19).*; 2020. <https://msptucuman.gov.ar/wordpress/wp-content/uploads/2020/11/Protocolo-con-Ivermectina-Pacientes-covid-leve-3.pdf>.

3. Héctor C, Roberto H, Psaltis A, Veronica C. Study of the Efficacy and Safety of Topical Ivermectin + Iota-Carrageenan in the Prophylaxis against COVID-19 in Health Personnel. *J Biomed Res Clin Investig.* 2020;2(1). doi:10.31546/2633-

8653.1007

4. Roberto R, Hector E. Ivermectin as Prophylaxis Against COVID-19 Retrospective Cases Evaluation. *Microbiol Infect Dis*. 2020;(December 2019):2-9.
5. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*. 2020;35(5):1545-1549. doi:10.1007/s11606-020-05762-w
6. BAYRO-JABLONSKI N. Revisión breve sobre COVID-19. *Osmosis Rev Medica Estud*. 2020;1(12):8.
<https://wdg.biblio.udg.mx/COVID19/bayro2020editorial.pdf>.
7. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
8. Law GL, Tisoncik-Go J, Korth MJ, Katze MG. Drug repurposing: a better approach for infectious disease drug discovery? *Curr Opin Immunol*. 2013;25(5):588-592. doi:10.1016/j.coi.2013.08.004
9. WHO. What we know about long-term effects of COVID-19. The latest on the COVID-19 global situation and long-term sequelae. 2020;(September).
https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms-updates/update-36-long-term-symptoms.pdf?sfvrsn=5d3789a6_2.
10. Chong CR, Sullivan DJ. New uses for old drugs. *Nature*. 2007;448(7154):645-646. doi:10.1038/448645a
11. Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(8):673-683. doi:10.1038/nrd1468
12. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagsta KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020;178(January):104787.
13. Caly L, Wagstaff KM, Jans DA. Nuclear trafficking of proteins from RNA viruses: potential target for antivirals? *Antiviral Res*. 2012;95(3):202-206. doi:10.1016/j.antiviral.2012.06.008
14. Cassará FP. Ivermectina asociada a iota-Carragenina aplicada localmente en la cavidad bucal , en la profilaxis de la enfermedad COVID-19 en el personal de salud . Estudio IVERCAR01. 2020:1-23.
15. Sharun K, Dhama K, Patel SK, et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19(1):1-5. doi:10.1186/s12941-020-00368-w
16. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem J*. 2012;443(3):851-856. doi:10.1042/BJ20120150

17. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β 1 heterodimer. *Antiviral Res.* 2020;177:104760. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104760
18. Chahla RE, Peral M de los A. Prophylaxis Covid-19 in Healthcare Agents by Intensive Treatment With Ivermectin and Iota-carrageenan (Ivercar-Tuc). doi:NCT NCT04701710
19. Ministerio de Salud Pública de la Provincia de Tucumán. *Protocolo de Investigación I.D.D.E.A - TUC.*; 2020.
20. Héctor C, Roberto H, Farinella ME. *Safety and Efficacy of the Combined Use of Ivermectin, Dexamethasone, Enoxaparin and Aspirin against COVID 19.*; 2020.
21. Food and Drugs Administration. *Ivermectin Clinical PREA.*; 2011. <https://www.fda.gov/media/85271/download>.