

CONNAISSANCES ACTUELLES SUR IVERMECTINE

(Attention, erreurs de traduction possibles)

L'ivermectine est un antiparasitaire à large spectre aux propriétés vermicides et ectoparasitocides. Il s'agit d'une lactone macrocyclique dérivée des avermectines, un groupe d'agents antiparasitaires à large spectre hautement actifs isolés par fermentation du microorganisme du sol *Streptomyces avermitilis*. Il a été découvert aux laboratoires de recherche Merck par Merck & Co., Inc., Rahway, NJ. USA, et commercialisé pour une utilisation animale au début des années quatre-vingt.

Ce n'est qu'en 1985 que les Français ont démontré son utilité dans l'onchocercose en Afrique.

Approuvé en 1997 par la FDA pour la strongyloïdose en dose unique de 200 g / kg et dans la gale en croûte (Scabies Norway) chez les patients atteints du SIDA à une dose de 200 g / kg, chaque semaine pendant 2 semaines.

Il est utilisé dans 90 pays et approuvé pour 11 espèces animales; il est efficace contre 183 espèces de nématodes et 129 espèces d'insectes et d'acariens.

En Argentine, il est commercialisé à usage humain depuis près de 20 ans (Securo, Ivertal, etc.).

L'ivermectine est étroitement liée à la terre et est soumise à la photodégradation et à la biotransformation en composés moins actifs.

En revanche, l'ivermectine est hautement toxique pour certains organismes aquatiques.

Une fois que l'ivermectine a été absorbée après administration orale ou systémique, elle est généralement rapidement transportée vers le foie.

Le foie et le tissu adipeux peuvent stocker le médicament, le libérant lentement pour produire un effet prolongé.

Il a une durée de concentration maximale de 2,7 à 4,3 heures et une demi-vie de 28 heures.

La posologie du comprimé a une biodisponibilité relative d'environ 60%.

On ne sait pas grand-chose sur son métabolisme chez l'homme et le médicament inchangé n'est pas détecté dans l'urine.

L'ivermectine est largement métabolisée par les microsomes hépatiques humains en au moins 10 métabolites, dont beaucoup sont hydroxylés et déméthylés.

Le cytochrome P4503A4 s'est révélé être l'enzyme responsable du métabolisme de l'ivermectine.

L'ivermectine stimule la décharge d'acide gamma aminobutyrique (GABA) dans les terminaisons nerveuses des endoparasites (nématodes) et augmente la fixation du GABA dans les récepteurs spéciaux des jonctions nerveuses, interrompant ainsi les impulsions nerveuses, paralysant ainsi et tue les parasites.

L'effet accru du GABA chez les arthropodes (ectoparasites) ressemble à celui des endoparasites, sauf que l'influx nerveux est interrompu entre les terminaisons nerveuses et les cellules musculaires (**Fig.9**).

L'ivermectine paralyse les nématodes et les arthropodes, stimulant la conductance de l'ion chlore médié par le GABA, et on ne sait pas si elle le fait parce que:

(a) agit comme un agoniste du GABA,

(b) stimule la libération présynaptique de GABA,

(c) améliore la liaison du GABA à son récepteur; cependant, le résultat final est le blocage de la transmission post-synaptique de l'influx nerveux

La dose recommandée a une large marge de sécurité chez les animaux (3).

Le principal neurotransmetteur périphérique chez l'homme, l'acétylcholine, n'est pas altéré par l'ivermectine.

L'ivermectine ne pénètre pas dans le système nerveux central des mammifères où le GABA fonctionne comme un neurotransmetteur; d'où sa sécurité pour l'usage humain.

L'effet de l'ivermectine dans l'onchocercose survient après quelques jours et dure entre 6 et 12 mois, lorsque la dose doit être répétée.

Si la paralysie des parasites est l'effet le plus important de l'ivermectine, la suppression du processus de reproduction est également très importante.

Des études ont montré l'efficacité de l'ivermectine orale pour le traitement des endoparasites et des ectoparasites. Des rapports font état de sa prise en charge dans la gale, la myiase, l'onchocercose, la migraine larvaire cutanée et même la pédiculose, à tel point qu'aujourd'hui, il est le médicament de choix pour le traitement et le contrôle de l'onchocercose humaine.

Actuellement, l'ivermectine utilisée pour le traitement de l'onchocercose est gérée avec 4 doses annuelles (200 g / kg, par voie orale tous les 3 mois) (4).

Il a été utilisé chez les enfants de 6 à 14 ans dans la prise en charge de l'onchocercose.

Les effets collatéraux rapportés sont la fièvre, les céphalées, le prurit, l'œdème, la myalgie et l'arthralgie chez 64% d'entre eux avec la première dose et 50% avec la seconde, mais d'intensité légère à modérée, qui ont été facilement résolus avec l'aspirine et / ou les antihistaminiques, qui conclut que le médicament est bien toléré chez les enfants de plus de 5 ans. Des étourdissements, de la somnolence, de l'hypotension, etc. ont également été rapportés. (4).

Administré par voie orale, il ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

Il est contre-indiqué pendant la grossesse, bien que des études aient été rapportées dans lesquelles il a été administré par inadvertance à des femmes au cours du premier trimestre de la grossesse sans avoir trouvé d'effets tératogènes.

Son utilisation concomitante avec des médicaments agissant sur les récepteurs GABA, les barbituriques et les benzodiazépines doit être évitée.

Mais, plus récemment, de nouvelles utilisations ont été trouvées pour l'ivermectine. Ainsi, ses effets viricides ont été compilés sur différentes variétés de flavivirus (6), sur la dengue, le Zika (7,8), le Chikungunya (11), et même le virus responsable de l'infection du Nil occidental (9) .

Simultanément, les doses appropriées ont été optimisées pour chaque cas (10).

CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LES DIFFÉRENTES UTILISATIONS DES CORTICOIDES :

Les corticostéroïdes systémiques sont de puissants anti-inflammatoires et immunosuppresseurs.

Ils peuvent être administrés par voie intraveineuse, intramusculaire, orale, intralésionnelle et topique.

Pendant l'utilisation, la glycémie, l'analyse des lipides, les électrolytes sériques, le poids, la pression artérielle, la température corporelle, la vision et la densité osseuse doivent être surveillés.

Ses effets indésirables augmentent avec des doses plus élevées, plus longues et plus fréquentes.

Après une utilisation prolongée, sa suspension doit être progressive pour éviter l'apparition d'une insuffisance surrénalienne.

Les corticostéroïdes sont des médicaments fréquemment utilisés dans diverses situations cliniques, car ils sont de puissants anti-inflammatoires et immunomodulateurs.

Les glucocorticoïdes diffusent passivement à travers la membrane cellulaire, puis se lient aux protéines réceptrices solubles dans le cytoplasme.

Ce complexe hormone-récepteur se déplace ensuite vers le noyau et régule la transcription d'un nombre limité de gènes cibles.

Un autre mécanisme d'action consiste à moduler la cascade de seconds messagers par des voies non génomiques (12).

Les corticostéroïdes sont des médicaments qui ont une puissante action anti-inflammatoire et agissent également sur le système immunitaire de l'organisme. Ils sont utilisés, entre autres, pour le traitement de certaines maladies rhumatismales.

Les légumineuses consistent à administrer des doses très élevées de corticostéroïdes par voie intraveineuse (0,5 à 1 g de méthylprednisolone).

Ces doses sont beaucoup plus élevées que celles habituellement administrées par voie orale.

Le traitement est administré par voie intraveineuse dans le sérum.

La durée approximative est de 30 à 60 minutes (13).

Un cas distinct, largement connu mais non étudié dans la contingence actuelle, est l'insuffisance surrénalienne aiguë (21).

Ceci, chez l'adulte, est défini comme une détérioration aiguë de l'état de santé associée à une hypotension absolue (pression systolique <100 mm Hg) ou une hypotension relative (pression systolique \geq 20 mm Hg inférieure à la normale, avec des caractéristiques qui se résolvent en 1 à 2 heures après l'administration parentérale d'un glucocorticoïde (c.-à-d. Disparition marquée de l'hypotension en 1 heure et amélioration des symptômes en 2 heures).

La crise addisonienne contribue à la mortalité des patients insuffisants surrénaliens; le taux de mortalité peut atteindre 6% des épisodes de crise.

Ceux-ci peuvent contribuer à l'augmentation de la mortalité attribuée aux maladies infectieuses chez les patients souffrant d'insuffisance surrénalienne.

Des crises surrénales mortelles sont survenues chez des patients sans diagnostic préalable d'insuffisance surrénalienne.

Les infections précipitent souvent les crises addisoniennes.

La gastro-entérite est également un facteur précipitant et peut être dangereuse, car les vomissements et la diarrhée nuisent à l'absorption du médicament et peuvent également aggraver la déshydratation.

Mais les symptômes abdominaux de la crise surrénalienne peuvent conduire à un mauvais diagnostic de gastro-entérite.

D'autres états physiopathologiques peuvent précipiter une insuffisance surrénalienne aiguë.

Ces troubles incluent des blessures graves et des interventions chirurgicales majeures, mais aussi des situations généralement associées à la nécessité d'une légère augmentation du cortisol (exercice et stress émotionnel) ont précipité des crises dans jusqu'à 10% des épisodes.

Des épisodes d'insuffisance surrénalienne aiguë associés à la libération de cytokines en phase aiguë ont été rapportés .

Le traitement consiste en une administration rapide d'hydrocortisone IV, en bolus de 100 mg, suivi de 200 mg toutes les 24 heures, administrée en perfusion continue ou en bolus IV ou intramusculaire (50 mg toutes les 6 heures, avec des doses ultérieures adaptées à la réponse clinique du patient).

Si l'hydrocortisone n'est pas disponible, un autre glucocorticoïde parentéral peut être utilisé, comme la dexaméthasone (4 mg toutes les 24 heures), la méthylprednisolone (40 mg toutes les 24 heures), la prednisolone (25 mg en bolus, suivi de deux doses de 25 mg, pour un total de 75 mg au cours des 24 premières heures; ensuite, 50 mg toutes les 24 heures).

NOUVELLES UTILISATIONS DE IVERMECTIN + CORTICOIDES + ASPIRINE + ÉNOXAPARINE :

Bien que plusieurs essais cliniques soient actuellement en cours pour évaluer les thérapies potentielles, la réponse mondiale à l'épidémie de COVID-19 s'est largement limitée à la surveillance / l'endiguement. Il a été rapporté que l'ivermectine est un inhibiteur du virus causal (SARS-CoV-2), avec un seul ajout aux cellules Vero-hSLAM 2 heures après l'infection par le SARS-CoV-2 capable d'effectuer une réduction de ~5000 fois dans l'ARN viral à 48 h.

L'ivermectine, par conséquent, justifie une enquête plus approfondie sur les avantages possibles chez l'homme. On pense que cette activité à large spectre est due à la dépendance de nombreux virus à ARN différents vis-à-vis de l'IMPA / β 1 pendant l'infection.

L'ivermectine s'est avérée efficace contre le virus PRV à la fois in vitro et in vivo, et le traitement à l'ivermectine augmente la survie des souris infectées par le PRV.

Aucune efficacité *globale* n'a été observée pour l'ivermectine contre le virus Zika (ZIKV) chez la souris, mais les auteurs ont reconnu que les limites de l'étude justifiaient la réévaluation de l'activité anti-ZIKV de

l'ivermectine.

Enfin, l'ivermectine a fait l'objet d'un essai clinique de phase III en Thaïlande en 2014-2017, contre l'infection par le DENV, dans lequel une seule dose orale quotidienne s'est avérée sûre et a entraîné une réduction significative des taux sériques de la protéine virale NS1.

Des études sur les protéines du SRAS-CoV ont révélé un rôle potentiel de l'IMP α / β 1 au cours de l'infection dans la fermeture nucléocytoplasmique dépendante du signal de la protéine de nucléocapside du SRAS-CoV qui peut affecter la division cellulaire de l'hôte.

En outre, il a été démontré que la protéine accessoire ORF6 du SRAS-CoV antagonise l'activité antivirale du facteur de transcription STAT1 en séquestrant IMP α / β 1 dans la membrane rugueuse ER / Golgi.

Pris ensemble, ces rapports suggèrent que l'activité inhibitrice du transport nucléaire de l'ivermectine peut être efficace contre le SRAS-CoV-2.

Pour évaluer l'activité antivirale de l'ivermectine vis-à-vis du SARS-CoV-2, les cellules Vero / hSLAM ont été infectées avec l'isolat SARS-CoV-2 Australia / VIC01 / 2020 à une MOI de 0,1 pendant 2 h, suivi de l'addition d'ivermectine 5 μ M.

Le surnageant et les culots cellulaires ont été collectés aux jours 0-3 et analysés par RT-PCR pour la réplication de l'ARN du SARS-CoV-2.

À 24 h, il y avait une réduction de 93% de l'ARN viral présent dans le surnageant (indicatif des virions libérés) à partir des échantillons traités avec l'ivermectine par rapport au véhicule DMSO. De même, une réduction de 99,8% de l'ARN viral associé aux cellules (indiquant des virions non libérés et non emballés) a été observée avec le traitement à l'ivermectine (14).

À 48 h, cet effet a augmenté jusqu'à une réduction d'environ 5000 fois de l'ARN viral dans les échantillons traités à l'ivermectine par rapport aux échantillons témoins, ce qui indique que le traitement à l'ivermectine a entraîné la perte efficace de pratiquement tout le matériel viral en 48 heures. La toxicité de l'ivermectine n'a été observée à aucun des moments analysés, ni dans les puits d'échantillons ni dans les échantillons de médicaments analysés en parallèle.

Pris ensemble, ces résultats démontrent que l'ivermectine a une action antivirale contre l'isolat clinique de SARS-CoV-2 in vitro, avec une dose unique capable de contrôler la réplication virale en 24 à 48 heures in vitro.

Cela est probablement dû à l'inhibition de l'importation nucléaire médiée par IMP α / β 1 de protéines virales, comme indiqué pour d'autres virus à ARN; La confirmation de ce mécanisme dans le cas du SRAS-CoV-2, et l'identification du SRAS-CoV-2 spécifique et / ou des composants hôtes affectés est un axe important des travaux futurs de ce laboratoire. .

En fin de compte, le développement d'un antiviral efficace contre le SRAS-CoV-2, s'il est administré aux patients au début de l'infection, pourrait aider à limiter la charge virale, prévenir la progression sévère de la maladie et limiter la transmission de personne à personne.

Par conséquent, des tests de référence de l'ivermectine par rapport à d'autres antiviraux potentiels pour le SRAS-CoV-2 avec des mécanismes d'action alternatifs seraient importants dès que possible.

Les chercheurs ont souligné qu'un schéma posologique amélioré pourrait être développé, sur la base de données pharmacocinétiques (15), en fonction des pays qui l'ont déjà dans la pharmacopée approuvée pour l'usage humain.

De même, il s'agit d'une pratique généralisée - et validée par l'utilisation - de fortes doses de stéroïdes dans différentes pathologies où une «tempête kinase» est observée (purpura thrombocytopénique auto-immun [16]; polysérosite dans le LED [17]; méningite bactérienne [18]; etc.).

En revanche, au sein de la population présentant un risque plus élevé de progression vers des conditions sévères de COVID 19, se trouvent les personnes sous traitement par corticostéroïdes, qui doivent recevoir des secours (impulsions) (19).

Et - ce qui est moins important - l'administration de corticostéroïdes peut renforcer l'insuffisance surrénalienne aiguë qui serait détectée chez les patients gravement malades (20, 21).

De plus, un traitement antiplaquettaire prophylactique pourrait réduire la progression de l'infection vers des états plus graves.

Et, si elle ne pouvait pas être arrêtée, l'énoxaparine - avec les corticostéroïdes, est le traitement de choix dans ces conditions catastrophiques (voir ci-dessus).

PROPOSITION :

GRAVITÉ DE LA MALADIE	IVERMECTINE	CORTICOÏDE		VENTILATION
Affaire suspecte ferme ou cas confirmé	12 mg par voie orale à une dose de 200 ug / kg en une seule dose	ne pas	Aspirine 250 mg par voie orale	ne pas
Id. + Stade clinique léger	idem	Dexaméthasone 4 mg (parentérale)	idem	ne pas
Stade clinique modéré	24 mg par voie orale à une dose de 400 ug / kg en une seule dose	idem	Énoxaparine 100 UI / kg (1 mg / kg)	Oxygène lavé ou concentrateur d'oxygène à faible débit
Cas sévère avec pneumonie bilatérale	24 mg via des canules gastriques	Presse corticoïde	idem	Ventilation mécanique

Notre proposition est basée sur l'utilisation combinée et échelonnée de l'ivermectine et des corticostéroïdes, en fonction de la gravité de l'affection à traiter.

LIMITES : Bien que nous reconnaissons que les essais cliniques doivent suivre un protocole strict, scientifiquement rigoureux et validé par des preuves, la gravité de la situation actuelle (plus de 1197000 personnes ont été infectées par le nouveau coronavirus; plus de 64000 décès tout au long le monde, selon l'Université Johns Hopkins, au 4/4/2020), oblige à sauter des étapes, dans une tentative de préserver des vies humaines.

BIBLIOGRAPHIE :

- (1) Caractéristiques cliniques, de laboratoire et d'imagerie du COVID-19: Une revue systématique et une méta-analyse
AJ Rodriguez-Morales, JA Cardona-Ospina - Médecine du voyage et maladies infectieuses 2020 - Elsevier
- (2) Brève revue sur COVID-19 BAYRO- JABLONSKI, NE * Brève revue sur COVID-19 wdg.biblio.udg.mx 2020
- (3) COVID-19: considérer les syndromes de tempête de cytokines et l'immunosuppression
P Mehta, DF McAuley, M Brown, E Sanchez- The Lancet, 2020 - thelancet.com
- (4) Ivermectin new uses of an old drug REVISION Jairo Victoria Ch. Volume 7, number 1, February 1999 -

Colombian Association of Dermatology and Dermatological Surgery Magazine

(5) Efficacité de l'ivermectine dans le traitement des enfants parasités par *Strongyloides stercoralis* LE Ordóñez, ES Angulo - Biomédica, 2004 - scielo.org.co

(6) Rôle antiviral intrinsèque de la LMP dans l'infection par le flavivirus F Giovannoni - 2018 - ri.conicet.gov.ar

(7) NS2B-NS3-Zika, thérapeutique blanc pour infection zika L Del Carpio Orantes - Microbiologie CE, 2017 - researchgate.net

(8) Infection par le virus Zika et ses manifestations cutanées MSRE Canale, M Weil, M Turienzo - archivosdermato.org.ar 2016

(9) Infection par le virus du Nil occidental in Reindeer (*Rangifer Tarandus*) MV Palmer, WC Stoffregen- Journal of Infectious dis., 2004 - journals.sagepub.com

(10) Ivermectin: ses multiples utilisations, sécurité et toxicité JV Ch - 2010 - sochiderm.org

(11) Étude préliminaire sur les effets cliniques du traitement de la fièvre Chikungunya aiguë utilisant l'ivermectine comme médicament antiviral. TP de Castro, DPF Duarte, DP Carvalho - ampe-med.com 2017

(12) Traitement par corticostéroïdes. Botargues M, Enz P, Musso C. Traitement par corticostéroïdes. Evid Act. Pract Ambul. 14 (1) 33-36 janvier-mars 2011.

(13) Identification et description de la procédure www.hgucr.es ›impulsions intraveineuses de glucocorticoïdes (2018)

(14) Antiviral Research 3 avril 2020: Le médicament approuvé par la FDA L'ivermectine inhibe la réplication du SARS-CoV-2 in vitro. Leon Caly; Julian D. Druce; Mike G. Catton; David A. Jans; Kylie M. Wagstaff

(15) Possible médicament contre le coronavirus identifié par des scientifiques de l'Université Monash 03 avril 2020 <http://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>

(16) Purpura thrombocytopénique immunitaire en pédiatrie. Expérience en 27 ans G Drelichman, N Basack, M Urbietta - Rev Hosp Niños, 2012 - revistapediatria.com.ar

(17) Lupus érythémateux systémique: aspects pratiques JMS Vargas - researchgate.net 2007 (18) Méningite bactérienne en PICU. Étude rétrospective de 16 ans I Costa, JIM Bonet, E Albiñana, L García-Maset- Anales de Pediatria, 2007 - Elsevier

(19) Patients sous stéroïdes COVID-19 pourraient avoir besoin de stéroïdes de sauvetage, P. Harrison, 3 avril 2020, Medscape Medical News.

(20) Notre réponse au COVID-19 en tant qu'endocrinologues et diabétologues, Ursula B Kaiser et al. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 105, Numéro 5, 31 mars 2020.

(21) Clinique, prévention et traitement de l'insuffisance surrénalienne aiguë. Rushworth LR, Torpy DJ, Falhammar H N. Engl J Med 2019; 381: 852-61

(22) Gubler DJ La propagation continue du virus du Nil occidental dans l'hémisphère occidental. Clin Infect Dis. 15 octobre 2007; 45 (8): 1039-46. Publication en ligne du 14 septembre 2007.

(23) Évaluation d'une nouvelle stratégie de contrôle de la transmission du virus du Nil occidental qui cible *Culex tarsalis* avec des repas sanguins contenant des endectocides. Chilingh Nguyen et coll. Publié: 7 mars 2019 <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007210>

(24) Potentiel de la thérapie combinée héparine et nafamostat pour COVID-19. Hidesaku Asakura et Haruhiko Ogawa. Journal de la thrombose et de l'hémostase. Première publication: 17 avril 2020

(25) Le profil procoagulant des patients atteints du syndrome de détresse respiratoire aiguë COVID-19. Marco Ranucci et coll. Journal de la thrombose et de l'hémostase. Première publication: 17 avril 2020

(26) La réponse à `` La réponse au traitement anticoagulant est associée à une diminution de la mortalité chez les patients atteints d'une maladie à coronavirus grave en 2019 atteints de coagulopathie " par Ning Tang. Journal de la thrombose et de l'hémostase. Première publication: 18 avril 2020

(27) Thromboinflammation et hypercoagulabilité du COVID-19. Jean M. Connors et Jerrold H. Levy. Journal de la thrombose et de l'hémostase. Première publication: 19 avril 2020

(28) Hirsch, R.: Bénéfices potentiels de l'aspirine et de l'énoxaparine dans les cas de COVID 19

(communication personnelle). 23 avril 2020

29) Propriétés antithrombotiques de l'aspirine et résistance à l'aspirine: au-delà des actions strictement antiplaquettaires. Anetta Undas et coll. Revoir l'article. Du sang. 15 mars 2007; 109 (6): 2285–2292

30) Effet de l'aspirine sur l'hémostase et la thrombose. Buchanan MR, Hirsh J. N Engl Reg Allergy Proc. 1986 janvier-février; 7 (1): 26-31.

31) L'effet de la trithérapie sur la mortalité des patients atteints d'un syndrome anti-phospholipidique catastrophique Ignasi Rodríguez-Pintó et al. Rhumatologie, volume 57, numéro 7, juillet 2018, pages 1264–1270, 11 avril 2018

32) Considérations éthiques dans l'élaboration d'une réponse de santé publique à la grippe pandémique. OMS (2009)

En images, le travail de recherche original réalisé.

Archivo Herramientas Vista IVERMECTIN, CORTICOSTEROIDS, ASPIRIN AND ENOXAPARIN A GRADED COMBINATION AGAINST COVID 19 (1) (Vista protegida) - Word

VISTA PROTEGIDA Cuidado—los archivos de Internet pueden contener virus. Si no tiene que editarlo, es mejor que siga en Vista protegida. Habilitar edición

IVERMECTIN, CORTICOSTEROIDS, ASPIRIN AND ENOXAPARIN: A GRADED COMBINATION AGAINST COVID 19

Carvalho, Héctor E.; Hirsch, Roberto; Fajardo, Francisco; Martín, Mirta I.; Ciruzzi, Juan M. Buenos Aires, ARGENTINA, April 6, 2020

SUMMARY: Since de outbreak of the COVID 19 pandemic, multiple therapeutic assays have been introduced, mostly with very poor outcomes. We propose the use of ivermectin, associated to corticoids, aspirin and enoxaparin, not simultaneously but and adjusted to the severity of each clinical case.

INTRODUCTION: In late December 2019, the incidence of atypical pneumonia cases of unknown cause was reported in the Chinese city of Wuhan. PCR (Polymerase Chain Reaction) studies found a coronavirus, which was > 85% similar to a bat SARS-type CoV (bat-SL-CoVZC45). The first cases were delayed in making public - inexplicable delays, in terms of international health cooperation - which meant an irrecoverable waste of time in containing the epidemic. (Figs. 1,2).

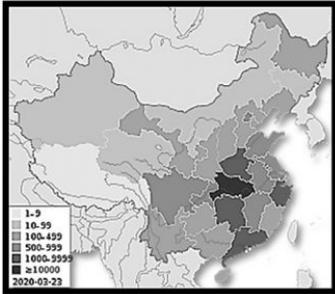


Fig. 1: Initial and short-term sequence of COVID 19 expansion in China



Fig. 2: Initial spread of COVID 19 outside of China

The early association identified between SARS-CoV with SARS-CoV-2 was supported by subsequent analyzes of the S (spike) protein that characterizes these two viruses, where an important similarity in these transmembrane structures was made clear, making them practically overlapping each other. The only significantly different portion is a furin-binding domain in the SARS-CoV-2 protein S, which has been speculated to expand tropism or increase virus transmission, compared to the 2003 SARS-CoV (Fig. 3). On the other hand, one of the most conserved portions of the protein is the receptor binding domain (RBD), which has a similar (or reportedly higher) affinity to the angiotensin-converting enzyme type 2 (ECA2) compared with SARSCoV.

Pantallas 1-3 de 23 03:16 p.m. 25/04/2020

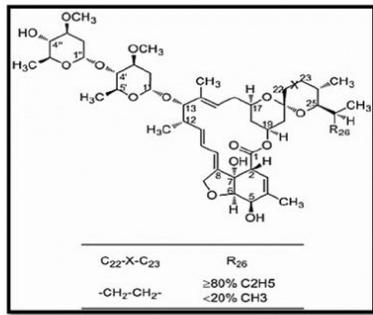


Fig. 8: Chemical structure of ivermectin

Ivermectin stimulates the discharge of gamma aminobutyric acid (GABA) at the nerve endings of endoparasites (nematodes), and increases the fixation of GABA on the special receptors of nerve junctions, thus interrupting nerve impulses, paralyzing and kills parasites. The increased effect of GABA on arthropods (ectoparasites) is similar to that of endoparasites, except that nerve impulses are interrupted between nerve endings and muscle cells (Fig. 9). Ivermectin paralyzes nematodes and arthropods, stimulating GABA-mediated chloride ion conductance, and it is not known whether it does so because:
 (a) acts as a GABA agonist,

(b) stimulates the presynaptic release of GABA,
 (c) enhances the binding of GABA to its receptor; however, the end result is the blockage of postsynaptic transmission of nerve impulses

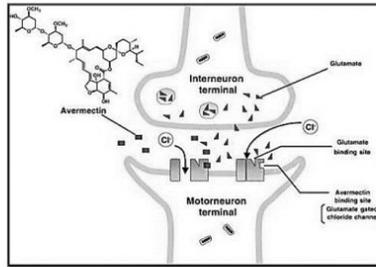


Fig. 9: Mechanism of action of ivermectin in parasites

The recommended dose has a wide margin of safety in animals (3). The main peripheral neurotransmitter in man, acetylcholine, is not altered by ivermectin. Ivermectin does not easily penetrate the mammalian central nervous system where GABA functions as a neurotransmitter; hence its relative safety for human use. The effect of ivermectin on onchocerciasis occurs within a few days and lasts between 6 and 12 months, when the dose must be repeated. While paralysis of parasites is the most important effect of ivermectin, suppression of the reproduction process is also very significant. Studies have shown the effectiveness of oral ivermectin for the treatment of endoparasites and ectoparasites. There are reports of its management in scabies, myiasis, onchocerciasis, skin migraine larva,

and even pediculosis, to such an extent that today it is the drug of choice for the treatment and control of human onchocerciasis. Currently, ivermectin used for the treatment of onchocerciasis is managed with 4 annual doses (200 g / kg, orally every 3 months) (4). It has been used in children from 6 to 14 years old in the management of onchocerciasis. The reported side effects are fever, headache, pruritus, edema, myalgia and arthralgia in 64% of them with the first dose, and 50% with the second, but of mild to moderate intensity, which gave way easily with aspirin and / or antihistamines, which concludes that the drug is well tolerated in children older than 5 years. Orally administered, it does not cross the blood-brain barrier. It is contraindicated in pregnancy, although studies have been reported where it was inadvertently given to women in the first trimester of pregnancy without teratogenic effects being found. Its concomitant use with drugs that act on GABA receptors, barbiturates, and benzodiazepines should be avoided. Fever, headache, dizziness, drowsiness, hypotension, etc. have been reported (4). **But, much more recently, new uses for ivermectin have been found. Thus, their viricidal effects have been compiled on different varieties of flavivirus (6), on dengue, Zika (7,8), Chikunguña (11), and even the virus responsible for West Nile infection (9)(22)(23). Simultaneously, the appropriate doses have been optimized for each case (10).**

CURRENT KNOWLEDGE ABOUT THE DIFFERENT USES OF CORTICOSTEROIDS: Systemic corticosteroids are powerful anti-inflammatory and immunosuppressive agents. They can be administered intravenously, intramuscularly, orally, intralesionally, and topically. During use, blood glucose, lipidogram, serum electrolytes, weight, blood pressure, body temperature, vision and bone density should be monitored. Its side effects increase with higher, longer and more frequent doses. After prolonged use, its suspension should be gradual to avoid the appearance of an adrenal failure.

Corticosteroids are drugs frequently used in various clinical situations, because they are powerful anti-inflammatories and immunomodulators. Glucocorticoids passively diffuse through the cell membrane, then join soluble receptor proteins in the cytoplasm. This hormone-receptor complex then travels to the nucleus and regulates the transcription of a limited number of target genes. Another mechanism of action is to modulate the cascade of second messengers through non-genomic pathways (12). Corticosteroids are medications that have a powerful anti-inflammatory action and, in addition, act on the body's immune system. They are used, among others, for the treatment of some rheumatic diseases (Fig. 10).

Glucocorticoid	Approximate Equivalent Dose
Cortisone	25 mg
Hydrocortisone*	20 mg
Prednisone	5 mg
Prednisolone	5 mg
Methylprednisolone	4 mg
Triamcinolone	4 mg
Betamethasone	0.6 - 0.75 mg
Dexamethasone	0.75 mg

Fig. 10: Relative potency of corticosteroids

The pulses consist of administering very high doses of corticosteroids intravenously (0.5-1 gr of methylprednisolone). These doses are much higher than those usually administered orally. The treatment is administered intravenously in serum. The approximate duration is 30-60 minutes (13). A separate case, well known but not studied in the current contingency, is acute adrenal insufficiency (21). This, in an adult, is defined as an acute deterioration in the state of health associated with absolute hypotension (systolic pressure <100 mm Hg) or relative hypotension (systolic pressure ≥ 20 mm Hg lower than usual, with characteristics that resolve in 1 to 2 hours after parenteral administration of a glucocorticoid (that is, noticeable resolution of hypotension within 1 hour and improvement of symptoms within 2 hours). The Addisonian crisis contributes to mortality among patients with adrenal insufficiency; the death rate can be as high as 6% of crisis episodes. These may contribute to the increase in mortality attributed to infectious diseases among patients with adrenal insufficiency. Fatal adrenal crises have occurred in patients with no previous diagnosis of adrenal insufficiency. Infections often precipitate Addisonian crises. Gastroenteritis is also a precipitating factor and can be dangerous, since vomiting and diarrhea alter the absorption of the medication and can also worsen dehydration. But abdominal symptoms of adrenal crisis can lead to the wrong diagnosis of gastroenteritis. Other pathophysiological states can precipitate acute adrenal insufficiency. These disorders include serious injuries and major surgery, but also situations that are generally associated with the need for mild cortisol increases (exercise and emotional stress) have precipitated seizures in up to 10% of episodes. Episodes of acute adrenal insufficiency associated with acute phase cytokine release were reported. Treatment consists of the prompt administration of IV hydrocortisone, in a bolus of 100 mg, followed by 200 mg every 24 hours, administered as a continuous infusion or as IV

or intramuscular boluses (50 mg every 6 hours, with subsequent doses adapted to the response, patient's clinic). If hydrocortisone is not available, another parenteral glucocorticoid may be used, such as dexamethasone (4 mg every 24 hours), methylprednisolone (40 mg every 24 hours), prednisolone (25 mg bolus, followed by two 25 mg doses, for one total of 75 mg in the first 24 hours; subsequently, 50 mg every 24 hours). **OTHER IMPORTANT ISSUES TO BE TAKEN INTO ACCOUNT** In the light of the vertiginous advance of the pandemic, some new issues arise in the ominous horizon. One of them—maybe the most threatening one, since it involves the fatal progression of the illness—is the already mentioned fact that the lungs examined in autopsies show not only signs of hyperinflammation (as was exposed above), but also signs consistent with multiple microembolism (24,25,26,27,28,29,30). This new findings aim our attention to the possibility of a hypercoagulability situation, such as the one seen in CID and/or Catastrophic anti-phospholipid syndrome (CPS). This recently unveiled factors oblige to include a third and fourth line of treatment in the assay. Thus, the prevention for strongly suspicious cases and/or mild cases should include aspirin, in antiagregant doses. And, for the moderate to severe cases, it should be replaced by enoxaparin.

(18)Meningitis bacterianas en UCIP. Estudio retrospectivo de 16 años I Costa, JIM Bonet, E Albiñana, L García-Maset- *Anales de Pediatría*, 2007 – Elsevier

(19)Patients on Steroids With COVID-19 Might Need Rescue Steroids,P. Harrison, April 03, 2020, *Medscape Medical News*.

(20)Our Response to COVID-19 as Endocrinologists and Diabetologists , Ursula B Kaiser et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 105, Issue 5, 31 March 2020.

(21)Clínica, prevención y tratamiento de la insuficiencia suprarrenal aguda. Rushworth LR, Torpy DJ, Falhammar H N. *Engl J Med* 2019; 381:852-61

(22)Gubler DJ.The continuing spread of West Nile virus in the western hemisphere. *Clin Infect Dis*. 2007 Oct 15;45 (8):1039-46. Epub 2007 Sep 14.

(23)Evaluation of a novel West Nile virus transmission control strategy that targets Culex tarsalis with endectocide-containing blood meals. Chilingh Nguyen et al. Published: March 7, 2019<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007210>

(24)Potential of Heparin and Nafamostat Combination Therapy for COVID-19. Hidesaku Asakura and Haruhiko Ogawa. *Journal of thrombosis and haemostasis*. First published: 17 April 2020

(25)The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. Marco Ranucci et al. *Journal of thrombosis and haemostasis*. First published: 17 April 2020

(26)Response to 'Reply to Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy' by Ning Tang. *Journal of thrombosis and haemostasis*. First published: 18 April 2020

(27)Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. Jean M. Connors and Jerrold H. Levy. *Journal of thrombosis and haemostasis*. First published:19 April 2020

(28)Hirsch, R.: Potential benefits of aspirin and enoxaparin in COVID 19 cases (personal communication). April 23, 2020

(29)Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: beyond strictly antiplatelet actions. Anetta Undas et al. *Review Article*.

Blood. 2007 Mar 15; 109(6): 2285–2292

30)Effect of aspirin on hemostasis and thrombosis. Buchanan MR, Hirsh J. *N Engl Reg Allergy Proc*. 1986 Jan-Feb; 7 (1):26-31.

31)The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients Ignasi Rodríguez-Pintó et al. *Rheumatology*, Volume 57, Issue 7, July 2018, Pages 1264–1270, 11 April 2018

32)Consideraciones éticas en el desarrollo de una respuesta de salud pública a la gripe pandémica. OMS (2009)

Final del documento