

# BROMHEXINA. UN PASO MÁS EN LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA CONTRA COVID-19

## Bromhexine. One more step in the therapeutic strategy against COVID-19

Héctor Carvallo<sup>1</sup>, Roberto Hirsch<sup>2</sup>

### RESUMEN

La repentina aparición de la pandemia de COVID-19 puso en jaque a la comunidad médica internacional y a la humanidad toda. Nuestro protocolo I.D.E.A. (ivermectina, dexametasona, enoxaparina y aspirina) ha mostrado una tendencia muy efectiva, avalada por los datos estadísticos. No obstante, el descubrimiento de nuevas formas de atacar al virus abren formas impensadas de interacción medicamentosa, algunas inaccesibles desde el punto de vista de los costos sanitarios masivos. Proponemos el agregado de bromhexina, que no incide en el bajo costo inicial del protocolo I.D.E.A., pero suma recursos ante la pandemia.

**Palabras claves:** COVID-19, bromhexina, TMPRSS2.

### ABSTRACT

The sudden appearance of the COVID-19 pandemic sent the international medical community and humanity off balance. Our I.D.E.A. protocol (ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin) has shown a very effective trend, supported by statistical data. However, the discovery of new ways to attack the virus opens unthinkable forms of drug interaction; some of them are inaccessible from the point of view of massive healthcare costs. We propose the addition of bromhexine, which does not affect the low initial cost of the I.D.E.A. protocol, but adds resources to the fight against the pandemic.

**Key words:** COVID-19, bromhexin, TMPRSS2.

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2020;51(3):117-124

## MARCO CONCEPTUAL

A finales de diciembre de 2019, se reportó en la ciudad china de Wuhan la incidencia de cuadros de neumonía atípica de causa desconocida<sup>1</sup>.

Dicha especie fue denominada SARS-CoV-2 por su similitud estructural con el SARS-CoV, haciéndolas prácticamente superponibles entre sí.

La única porción significativamente distinta es un dominio de unión a furina en la proteína S de SARS-CoV-2, el cual se ha especulado podría expandir el tropismo o incrementar la transmisión del virus, en comparación del SARS-CoV de 2003.

Una de las porciones más conservadas de la proteína es el dominio de unión a receptor (RBD), el cual presenta una afinidad mayor a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA2) en comparación con SARS-CoV<sup>2,3</sup>.

Este receptor funcional se encuentra en diversos tejidos, incluyendo epitelio alveolar del pulmón, mucosa rinorofaríngea, endotelio arterial y venoso, músculo liso, epitelio tubular renal y epitelio del intestino delgado, y explica en gran medida la presentación clínica de los pacientes con COVID-19.

Además, se ha comprobado también la afinidad del COVID-19 con un segundo receptor, el TMPRSS2.

Su expresión parece explicar la mayor incidencia de casos severos en varones, principalmente aquellos con alopecia androcronogenética (**Figura 1**).

El compromiso de órganos con mucha menor concentración de estos receptores (p. ej.: SNC) demuestra, mínimamente, que hay otra(s) forma(s) de acción deletérea.

El período de incubación del virus se ha calculado en 5,1 días (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 4,5-5,8 días), y se sabe que el 97,5% de los pacientes tendrán síntomas a los 11 días (IC95%: 8,2-15,6 días).

Las manifestaciones clínicas se detallan en la **Figura 2**<sup>4-9</sup>.

La confirmación diagnóstica se realiza mediante estudios de laboratorio, los que se pueden realizar en una gran variedad de muestras biológicas.

Las muestras de lavado broncoalveolar mostraron la mayor sensibilidad (93%).

Se reporta una sensibilidad del 91% en muestras de saliva, seguidas por las del esputo (72%), hisopados nasales (63%), biopsia por cepillado con fibrobroncoscopio (46%), hisopados faríngeos (32%), heces (29%) y, por último, sangre (1%).

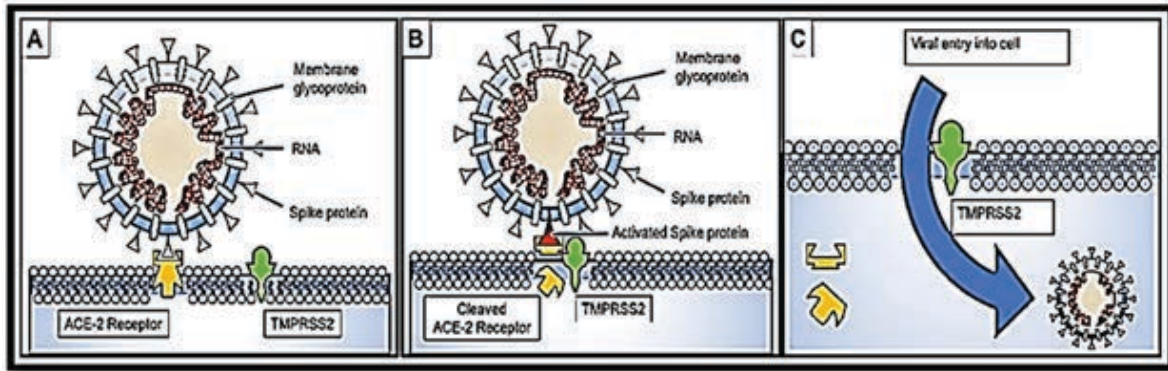
1. Profesor Medicina UAI y UM; Ex Profesor Adjunto Medicina UBA; Coordinador Académico Hospital A.A.Eurmekián (Ezeiza).

2. Director Carrera de Especialista en Infectología, Sede Hospital Muñiz UBA; Ex Profesor Regular Titular de Infectología UBA; Jefe Departamento Infecciosas, Hospital F.J. Muñiz (CABA).

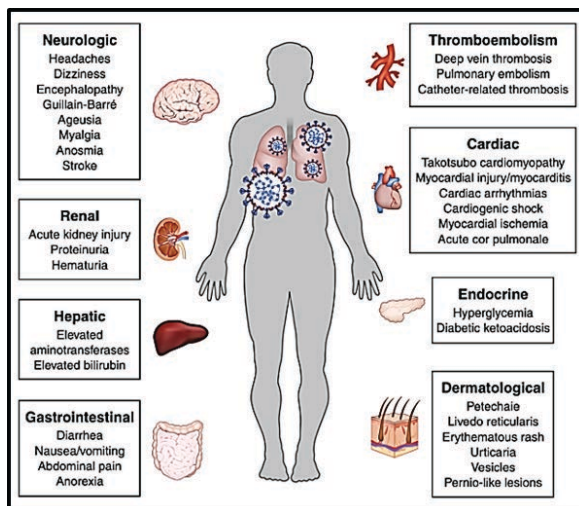
Correspondencia: Héctor Carvallo. [hymcarvallo@hotmail.com](mailto:hymcarvallo@hotmail.com)

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 05/2020 | Aceptado: 07/2020



**Figura 1.** Mecanismo de ingreso del COVID a la célula huésped y posteriormente al núcleo de la misma.



**Figura 2.** Manifestaciones por COVID-19; considerar la conjuntivitis flictenular como signo de mal pronóstico.

## DILEMA ACTUAL ENTRE LA METODOLOGÍA TRADICIONAL Y EL “FRENTE DE BATALLA”:

Las crisis importantes a menudo revelan las normas ocultas del sistema científico, haciendo públicas las prácticas bien conocidas dentro de la ciencia. El brote de COVID-19 expone una verdad incómoda sobre la ciencia: el actual sistema de comunicación académica no satisface las necesidades de la ciencia y la sociedad.

Más específicamente, la crisis pone de manifiesto dos ineficiencias en el sistema de investigación: el valor predeterminado de la ciencia cerrada y el énfasis excesivo en las publicaciones de elite, independientemente del contexto y las consecuencias de la investigación.

*Wellcome Trust* calificó al coronavirus como una “amenaza importante y urgente para la salud global” y pidió a “investigadores, revistas y patrocinadores que se aseguren de que

los resultados de la investigación y los datos relevantes sobre este brote se compartan rápida y abiertamente para informar la respuesta a la salud pública y así ayudar a salvar vidas”. Los firmantes de esta declaración se comprometieron a hacer que todos los datos e investigaciones sobre el brote se abrieran de inmediato: en repositorios de *preprints* para aquellos artículos que no hubieran sido revisados por pares y en plataformas de revistas para aquellos ya revisados. Este paso positivo no llega a cubrir las necesidades del público científico y, peor aún, no reduce la permanente pérdida de vidas que la pandemia produce.

La pandemia de COVID-19 representa la mayor crisis de salud pública mundial de esta generación y, potencialmente, desde el brote de influenza pandémica de 1918.

La velocidad y el volumen de ensayos clínicos lanzados para investigar posibles terapias para COVID-19 destacan la necesidad y capacidad de producir evidencia de alta calidad, incluso en medio de una pandemia.

No se ha demostrado, hasta la fecha, la efectividad de las terapias.

## EVIDENCIAS (O FALTA DE ELLAS) EN LAS OPCIONES TERAPÉUTICAS ENSAYADAS HASTA AHORA

No existe, al momento de redactar estas líneas, un tratamiento que se haya erigido como eficaz contra el COVID-19.

### HIDROXICLOROQUINA

La hidroxicloroquina se considera un fármaco antirreumático. Su síntesis se obtiene a partir de la quinidina y esta de la quinina; las dos últimas son fármacos antipalúdicos, cuyos primeros usos se remontan al imperio incaico. Puede disminuir el dolor y la hinchazón de la artritis, prevenir el daño articular y reducir el riesgo de discapacidad a largo plazo. No está claro por qué la hidroxicloroquina es eficaz en el tratamiento de enfermedades autoinmunes; se cree que interfiere en la modulación del sistema inmunológico.

Un metaanálisis de los 142 ensayos llevados a cabo desde su propuesta de uso en la pandemia hasta el 14/4/2020 demostró que la hidroxiquina no evidenció efectos beneficiosos<sup>10,11</sup>.

Por el contrario, su característica arritmógena, sumada a que la mayoría de los primeros pacientes eran de edad avanzada (propensos a las arritmias cardíacas) y a que en los casos de neumonía se la asociaba a un macrólido (azitromicina), también arritmógeno, concluyeron por descartarla del escaso arsenal terapéutico existente.

### KALETRA

Kaletra contiene dos medicamentos usados contra el HIV: iopinavir y ritonavir. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de la infección por el HIV en adultos y niños mayores de 14 días de vida. Se utiliza siempre asociado a otros antirretrovirales en tomas diarias, y se cree que también reduce el riesgo de transmisión del HIV al descender la carga viral.

Kaletra puede causar efectos secundarios graves, potencialmente mortales, entre ellos, trastornos del hígado, pancreatitis, arritmias cardíacas, reacciones alérgicas graves e interacciones medicamentosas<sup>12,13</sup>.

Entre sus efectos secundarios considerados “menores” se hallan el dolor abdominal intenso y la alteración del ritmo evacuatorio, diarrea. Ambos son parte de la signosintomatología observada en el período de estado de la infección por COVID-19, y su exacerbación inducida por la medicación puede llegar a impedir su uso.

Además, no existe, a la fecha, ningún estudio que con rigor científico (universo de estudio extenso, comparación con otros fármacos y no con placebo) demuestre su eficacia en esta pandemia.

### REMDESIVIR

Es un análogo de nucleótido experimental, del cual se cree que interfiere con la polimerización del ARN del virus. Se desarrolló inicialmente como tratamiento para la enfermedad por el virus del Ébola<sup>14</sup>. Se han publicado estudios abiertos sobre su uso compasivo, cuyos resultados deben interpretarse con cautela, dado que la recopilación de datos en un programa de uso compasivo es limitada, el tamaño de la cohorte analizada es pequeño, no existe un grupo de control aleatorizado y el tiempo del seguimiento de los pacientes es corto.

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Este estudio incluye 237 pacientes (158 tratados con remdesivir y 79 tratados con placebo) con infección grave. La variable principal usada fue “tiempo hasta mejoría clínica”. En este estudio, remdesivir no mostró diferencia frente a placebo en el tiempo hasta la mejoría clínica (*hazard ratio* [HR]=1,23; IC95%: 0,87-1,75).

Entre sus efectos secundarios, destacan:

- Reacción inmediata a la infusión, con síntomas tales como hipotensión, náuseas, vómitos, sudoración, escalofríos y temblores.
- Reacción alérgica grave, cuyos síntomas incluyen erupción cutánea, picazón/inflamación (especialmente en la cara/lengua/garganta), mareos intensos y disnea.

### TOCILIZUMAB Y OTROS AGENTES BIOLÓGICOS

El tocilizumab (TCZ) es un medicamento biológico aprobado para tratar la artritis reumatoide (AR) en adultos, la artritis reumatoide juvenil (ARJ) poliarticular y la forma sistémica de la artritis idiopática juvenil (AIJ) en niños. TCZ es un agente inmunosupresor, inhibidor de la IL-6.

Los medicamentos biológicos son artificiales y se fabrican por medio de técnicas de ingeniería genética<sup>15</sup>. Se los utiliza para suprimir el sistema inmunitario en las enfermedades autoinmunes.

Aunque están en marcha numerosos ensayos clínicos, en los que se está evaluando la eficacia y seguridad de TCZ y otros fármacos similares para el tratamiento de SARS-CoV-2, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados.

No se recomienda el uso de TCZ (o similares) en caso de:

- Valores de AST/ALT superiores a 10 veces el límite superior de la normalidad.
- Neutrófilos <500 células/mm<sup>3</sup>.
- Plaquetas <50.000 células/mm<sup>3</sup>.
- Sepsis documentada por otros patógenos, no por SARS-CoV-2.
- Presencia de comorbilidades que puedan predecir mal pronóstico.
- Diverticulitis complicada o perforación intestinal.
- Infección cutánea en curso (p. ej.: piodermitis no controlada con tratamiento antibiótico).

Las reacciones adversas más graves identificadas en los tratados con TCZ fueron infecciones graves, complicaciones de la diverticulitis, reacciones de hipersensibilidad, neutropenia y/o trombocitopenia, riesgo de sangrado y daño hepático.

### INTERFERÓN BETA-1B E INTERFERÓN ALFA-2B

Aunque se están realizando ensayos clínicos donde se está evaluando la eficacia y seguridad de los interferones de tipo I para el tratamiento de SARS-CoV-2, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados. Es más, existen evidencias recientes que muestran cómo el interferón es capaz de aumentar la expresión de ECA2 en células epiteliales humanas, lo cual puede favorecer la mala evolución de la infección<sup>16</sup>.

### SUERO Y/O PLASMA DE CONVALECIENTES

El uso de suero y plasma fresco datan desde los albores del siglo XX. Es indudable el beneficio del suero antiofídico

dado que, a pesar de su corta vida media, ésta excede la de la toxina inoculada por las víboras.

Del mismo modo, el plasma fresco ha sido un excelente aporte de factores de coagulación K dependientes, en los pacientes con insuficiencia hepática. En ellos, a diferencia del caso anterior, la persistencia del daño funcional hepático hace inviable su uso prolongado.

La administración de sueros heterólogos (p. ej.: equinos) fue útil para el tratamiento precoz de clostridios (*Clostridium tetani*), pero su uso se abandonó cuando se obtuvieron inmunoglobulinas sintéticas, lo cual reducía los efectos adversos de aquellos.

En el mejor de los casos, el suero y/o plasma tiene una duración muy limitada<sup>17</sup>.

Si es una premisa fundamental para el éxito terapéutico la aplicación precoz del tratamiento, esto aleja la posibilidad de usar suero y/o plasma en todos los casos leves.

## PROTOCOLO I.D.E.A.

Nosotros proponemos el uso de ivermectina vía oral, asociada a corticoides, aspirina y/o enoxaparina, ajustados según la severidad del cuadro clínico a tratar.

Sería redundante explicar las indicaciones y los mecanismos de acción de la aspirina, la enoxaparina y la dexametasona, los cuales son harto conocidos y documentados. Valga, sí, enfatizar que los dos primeros están orientados a prevenir (la aspirina) o a corregir (la enoxaparina), el estado de hipercoagulabilidad. Y que la dexametasona está indicada como inmunomodulador, a fin de frenar la hiperinflamación. Y que estos dos procesos (hipercoagulabilidad e hiperinflamación) son los responsables de la severidad y la letalidad de la infección por COVID-19.

En lo referente a la ivermectina, debemos extendernos más. La ivermectina es un antiparasitario (endodectocida) es decir con propiedades nematocida y ectoparasiticidas.

Es una lactona macrocíclica que se deriva de las avermectinas, grupo de agentes antiparasitarios endodectocidas y sumamente activas, aisladas por fermentación del microorganismo del suelo *Streptomyces avermitilis*.

Fue descubierta en 1960 en Japón por el microbiólogo Satoshi Omura, del instituto Kitasato, y luego (1981) enviado a Merck & Co., NJ. USA, donde el Dr. William C. Campbell inicia los estudios que permiten ser comercializada para uso animal a comienzos de los años ochenta. Ambos recibieron el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 2015.

En 1985 los franceses demostraron su utilidad en oncocercosis, en África. Fue aprobada en 1997 por la FDA para strongiloidosis en dosis única de 200 µg/kg y en escabiosis costrosa (sarna noruega) en pacientes afectados de SIDA en dosis de 200 µg/kg, cada semana por 2 semanas. Está siendo usada en 90 países.

Una vez que la ivermectina ha sido absorbida después de la administración oral o sistémica, es generalmente transportada rápidamente al hígado.

El hígado y el tejido adiposo pueden almacenar la droga, liberándola lentamente para producir un efecto sostenido. Tiene un tiempo máximo de concentración de 2,7 a 4,3 horas y una vida media de 28 horas. La ivermectina es ampliamente metabolizada por los microsomas del hígado humano en por lo menos 10 metabolitos, y muchos de ellos son hidroxilados y desmetilados.

Fue demostrado que el citocromo P4503A4 es la enzima responsable del metabolismo de la ivermectina.

La dosis recomendada tiene un amplio margen de seguridad. El principal neurotransmisor periférico en el hombre, la acetilcolina, no se altera por la ivermectina. La ivermectina no penetra fácilmente en el sistema nervioso central de los mamíferos, donde el GABA funciona como neurotransmisor; de allí su relativa seguridad para uso humano.

El efecto de la ivermectina en oncocercosis se produce a los pocos días y persiste entre 6 y 12 meses; es cuando debe repetirse la dosis.

Mientras la parálisis de los parásitos es el efecto más importante de la ivermectina, la supresión del proceso de reproducción es también muy significativo.

En múltiples estudios se ha demostrado la efectividad de la ivermectina oral como endodectocida. (para el tratamiento de endoparásitos y ectoparásitos.) Hay reportes de su manejo en escabiosis, miasis, oncocercosis, larva migrans cutánea e incluso en pediculosis, a tal punto que hoy en día es el fármaco de elección para el tratamiento y el control de la oncocercosis humana.

La ivermectina se considera el tratamiento de elección para la strongiloidosis no complicada, con dos dosis únicas de 200 µg/kg orales de ivermectina administrada en 2 días consecutivos o 2 semanas de diferencia.

Algunos de sus efectos adversos, como diarrea, el prurito, la anorexia y el aumento de los niveles de transaminasas, son infrecuentes y generalmente leves.

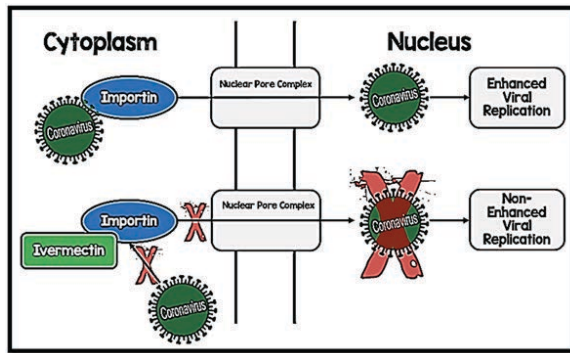
Otros efectos colaterales reportados son fiebre, cefalea, prurito, edema, mialgia y artralgias en 64% de los pacientes con la primera dosis, y de 50% con la segunda, pero de leve a moderada intensidad que cedieron fácilmente con aspirina y/o antihistamínicos, con lo que se concluye que la droga es bien tolerada en niños mayores de 5 años.

Administrada oralmente, no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Está contraindicada en el embarazo, aunque han sido reportados estudios donde en forma inadvertida fue dada a mujeres en el primer trimestre del embarazo sin encontrarse efectos teratogénicos.

Se debe evitar su uso concomitante con drogas que actúan sobre los receptores GABA, barbitúricos y benzodiazepinas.





**Figura 3.** Mecanismo más conocido de acción de la ivermectina sobre COVID-19.

Pero, mucho más recientemente, se han hallado nuevos usos para la ivermectina.

Así, se han ido recopilando sus efectos viricidas sobre distintas variedades de flavivirus, el dengue, zica, chikungunya e infección del *West Nile*<sup>18</sup>.

Simultáneamente, se han ido optimizando las dosis adecuadas a cada caso.

Es, además, un inhibidor del virus causante (SARS-CoV-2). Con una sola adición a células vero-hSLAM 2 horas después de la infección con SARS-CoV-2 es capaz de efectuar una reducción de ~5000 veces en el ARN viral a las 48 hs. Por lo tanto, justifica una mayor indicación para posibles beneficios en humanos. 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.

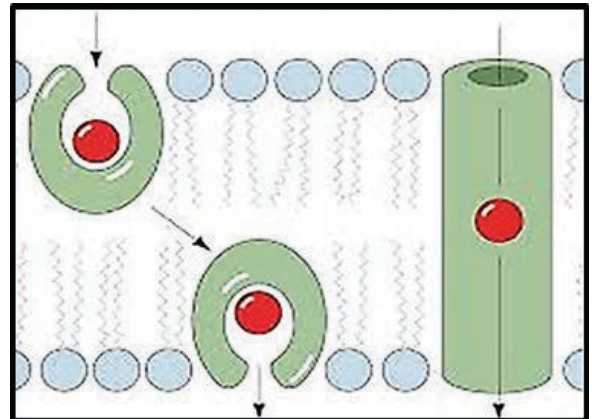
Los estudios sobre las proteínas del SARS-CoV han revelado un papel potencial para  $IMP\alpha / \beta 1$  durante la infección en el cierre nucleocitoplasmático dependiente de la señal de la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV, que puede afectar la división celular del huésped.

Además, se ha demostrado que la proteína accesoria del SARS-CoV ORF6 antagoniza la actividad antiviral del factor de transcripción STAT1 al secuestrar  $IMP\alpha/\beta 1$  en la membrana rugosa de ER/Golgi.

Para evaluar la actividad antiviral de la ivermectina hacia el SARS-CoV-2, se infectaron las células vero/hSLAM con el aislado SARS-CoV-2 Australia/VIC01/2020 a un MOI de 0,1 durante 2 hs, seguido de la adición de 5  $\mu M$  de ivermectina.

El sobrenadante y los sedimentos celulares se recogieron en los días 0-3 y se analizaron por RT-PCR para la replicación del ARN del SARS-CoV-2. A las 24 hs, 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



**Figura 4.** Formación de ionóforos a nivel de la cápside lipídica del COVID-19.

no liberados y no empaquetados) con el tratamiento con ivermectina.

A las 48 hs, este efecto aumentó a una reducción de ~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 hs. No se observó toxicidad de la ivermectina en ninguno de los puntos de tiempo analizados, ni en los pocillos de la muestra ni en muestras de fármaco analizadas en paralelo<sup>19,20</sup>.

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 hs.

Se insiste en que, supuestamente, esto es probable mediante la inhibición de la importación nuclear de proteínas virales mediada por  $IMP\alpha/\beta 1$ , como se muestra para otros virus de ARN (**Figura 3**).

Posee un efecto antiviral eficaz para el SARS-CoV-2 si se administra a los pacientes en una etapa temprana de la infección, y ayuda a limitar la carga viral, prevenir la progresión grave de la enfermedad y reducir la transmisión de persona a persona<sup>21-23</sup>.

Recientemente, se ha propuesto otro mecanismo de acción, como agente ionóforo.

Los ionóforos presentan internamente muchos átomos de oxígeno, y son indispensables para unir cationes y transportarlos a través de bicapas fosfolipídicas (membranas celulares; cápside fosfolipídica del virus).

Como consecuencia, determinarían un desequilibrio iónico entre el entorno externo e interno, con la consiguiente lisis osmótica (**Figura 4**).

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN EL PROTOCOLO I.D.E.A.

Pacientes con COVID-19, en todos sus estadios y grados de compromiso (considerándose como tales los observa-

TABLA I. Terapéutica.

Ivermectina	Corticoides	AAS /enoxaparina	Ventilación
24 mg oral en una sola dosis (o su equivalente a 300 µg/kg), a repetir en una semana	No	Aspirina 250 mg oral (1 vez por día)	No
Ídem	Dexametasona		
4 mg (parenteral) 1 vez por día	Ídem	No	
36 mg oral (o su equivalente a 400 µg/kg), a repetir en una semana con dosis de caso leve	idem	Enoxaparina 1 mg /Kg de peso (100 UI/kg) dos veces al día	Oxígeno lavado a bajo flujo o concentrador de oxígeno
48 mg por SNG (ó su equivalente a 600 mcg/ kg), a repetir en una semana con dosis de caso moderado	Ídem o pulsos de corticoides	Ídem	Asistencia respiratoria mecánica

dos y objetivados en la primera consulta). Cada subgrupo recibirá el esquema y las dosis que correspondan a su categorización inicial. La evolución ulterior puede obligar a modificar dichas dosis, según esquema preestablecido.

Es menester enfatizar que la eficacia de estos medicamentos depende de la precocidad en la instalación del esquema, en relación estrecha y directa con la eficacia del mismo.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Mujeres gestantes. Niños menores a 5 años.

### POSOLOGÍA, FORMA DE ASOCIACIÓN Y DOSIS

Las mismas se basan en un *score* de severidad desarrollado *ad hoc*.

Criterios menores	Criterios mayores
Fiebre inferior a 38,5°C.	Fiebre mayor de 38,5°C.
Episodios diarreicos aislados.	Diarrea (más de 3 deposiciones diarreicas/día).
Hiposmia o hipogeusia.	Conjuntivitis flictenular.
Desaturación leve (entre 96 y 93%).	Desaturación marcada (inferior a 92%).
Disnea <i>sine materia</i> .	Taquipnea (FR >25/minuto).
Polimioartralgias, cefalea persistente.	Urticaria gigante; livedo reticularis.
Dolor abdominal.	
Lesiones dermatológicas tipo eritema pernio.	

De ese *score*, se desprende el encasillamiento por severidad de cada caso.

### INTERPRETACIÓN

Compromiso leve	Compromiso moderado	Compromiso severo
Criterios menores únicamente	3 hallazgos mayores o 2 mayores + 2 menores.	4 hallazgos mayores o 3 mayores + 2/3 menores.

Y, en función de los anteriores, se aplica la terapéutica (Tabla 1):

## CONCEPTOS SOBRE BLOQUEO DE RECEPTORES ECA2 Y TMPRSS2:

### RECEPTORES ECA2 Y SUS BLOQUEANTES

Los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) tienen efectos similares a los inhibidores de la ECA, pero los inhibidores de la ECA actúan evitando la formación de angiotensina II en lugar de bloquear la unión de la angiotensina II a los músculos en los vasos sanguíneos.

Los BRA se usan para controlar la presión arterial alta, tratar la insuficiencia cardíaca y prevenir la insuficiencia renal en personas con diabetes.

Por lo tanto, los BRA (losartán, valsartán, telmisartán, etc.) podrían constituirse en un enfoque terapéutico novedoso para bloquear la unión y, por lo tanto, la unión de SARS-CoV-2 RBD a las células que expresan ECA2, inhibiendo así su infección al huésped células.

Los últimos estudios retrospectivos no hallaron resultados alentadores en el uso de bloqueantes ECA2, y la hipotensión resultante limita su indicación en estos casos.

### RECEPTORES TMPRSS2 Y SUS BLOQUEANTES

La sobreexpresión de estos receptores ha sido asociada con la mayor incidencia de cáncer de próstata.

TMPRSS2 sobreexpresa a ERG en respuesta a andrógenos.

Estructuralmente este reordenamiento se debe a una delección intersticial y, en menor medida, a una translocación recíproca, y tiene un papel clave en el metabolismo celular. Casi todos los transcritos del gen de fusión producen una proteína ERG truncada, y la presencia de una determinada isoforma de este gen indica la clonalidad del tumor, de modo que la metástasis comparte isoforma de TMPRSS2-ERG con su localización primaria.

Así, mucho antes del comienzo de la actual pandemia se han venido ensayando distintos bloqueantes del receptor, como un intento para reducir el riesgo y/o la progresión de esa neoplasia.

Los distintos ensayos han encontrado varios bloqueadores: Tocilizumab. Anticuerpo monoclonal (IgG1) recombinante humano específico.

Mesilato de camostat. Aprobado en Japón para el tratamiento de la pancreatitis.

Y otros, pero cuyo costo haría insostenible un tratamiento a largo plazo de los pacientes afectados por COVID-19, tanto a nivel público como privado.

## CONCEPTOS SOBRE LA BROMHEXINA EN PARTICULAR

La bromhexina es un fármaco sintético que ejerce efecto mucolítico y expectorante. Reduce la viscosidad de las secreciones bronquiales y aumenta el volumen del esputo al inducir despolimerización hidrolítica de las mucoproteínas fibrilares. Asimismo estimula la actividad ciliar del epitelio.

Algunos estudios sugieren que la combinación de bromhexina con antibióticos, en la misma formulación, es más eficaz que la sola administración del antibiótico para el tratamiento de infecciones respiratorias.

La bromhexina se absorbe bien a través de la mucosa gastrointestinal y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 60 min. Con el aporte oral de 4 mg, las concentraciones plasmáticas disminuyen a 0,14 µg/ml en las primeras 8 h posteriores a la administración del fármaco.

Se metaboliza en el hígado.

Alrededor de 70% de una dosis oral del fármaco original se recupera en la orina en las primeras 24 hs.

La vida media de eliminación es de 6 hs.

Su indicación primaria es para facilitar la expectoración en casos de traqueobronquitis, bronquitis aguda, bronquitis crónica, neumonía.

Por su efecto mucolítico, se ha usado para reducir la viscosidad de las secreciones oculares en el síndrome de Sjögren.

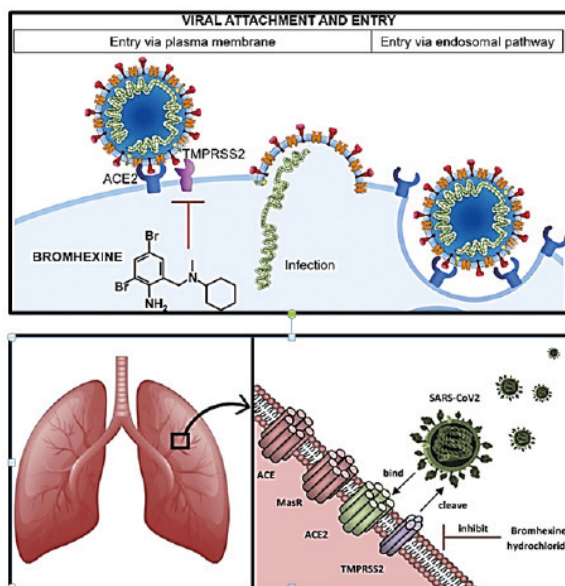
Está contraindicado en casos de hipersensibilidad a la bromhexina, durante el embarazo y la lactancia.

Debe evitarse su uso en casos de úlcera gástrica.

Produce elevación sérica transitoria de la aspartato aminotransferasa.

Las reacciones adversas son poco frecuentes: náuseas, vómitos, gastritis, anorexia, diarrea, dolor epigástrico, vértigo, cefalea.

Excepcionalmente, se han reportado hepatotoxicidad y erupciones cutáneas.



Figuras 5 y 6. Bloqueo de receptores por parte de la bromhexina.

Recientemente, se ha demostrado que este fármaco, de amplio y antiguo uso en la farmacopea humana, es también un bloqueante de los receptores TMPRSS2 (Figuras 5 y 6)<sup>24</sup>.

## AGREGADO DE LA BROMHEXINA AL ESQUEMA TERAPÉUTICO I.D.E.A.

La bromhexina aporta una herramienta más al arsenal terapéutico para enfrentar al COVID-19; su uso no se contrapone con el resto de los fármacos empleados; su costo (al igual que el de los demás agentes terapéuticos) es muy bajo, y su posología sencilla<sup>25-27</sup>.

Coincidiendo con los demás fármacos del Protocolo IDEA, esta medicación se halla incluida en la farmacopea desde hace décadas, y su eventual utilización es el indicado para bromhexina en la misma.

Su incorporación no modifica el protocolo antedicho, toda vez que el agregado de un mucolítico es una indicación precisa en cualquier paciente con tos productiva.

Ello redundaría en dos beneficios: la mejoría de los síntomas y el bloqueo de los receptores TMPRSS2, “cerrándole el camino” al COVID-19.

## BIBLIOGRAFÍA

1. AJ Rodriguez-Morales, JA Cardona-Ospina: Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis *Travel medicine and Infectious Disease* 2020 – Elsevier.
2. P Mehta, DF McAuley, M Brown, E Sanchez: COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 2020 - thelancet.com
3. Haruhiko Ogawa: The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Journal of thrombosis and haemostasis*. First published: 17 April 2020
4. Ning Tang: Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy *Journal of thrombosis and haemostasis*. First published: 18 April 2020
5. Jean M. Connors and Jerrold H. Levy: Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis*. First published: 19 April 2020
6. AnettaUndas et al.: Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: beyond strictly antiplatelet actions. *Review Article. Blood*. 2007 Mar 15; 109(6): 2285–2292
7. Buchanan MR, Hirsh J.: Effect of aspirin on hemostasis and thrombosis. *N Engl Reg Allergy Proc*. 1986 Jan-Feb; 7 (1):26-31.
8. Ignasi Rodríguez-Pintó et al.: The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients *Rheumatology*, Volume 57, Issue 7, July 2018, Pages 1264–1270, 11 April 2018
9. NICE COVID-19 rapid evidence summary: angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin receptor blockers (ARBs) in people with or at risk of COVID-19
10. Barya Swift Yasgur: More Evidence Hydroxychloroquine Is Ineffective, Harmful in COVID-19 May 22, 2020 *Medscape Thursday*, May 28, 2020 April 29, 2020
11. Colette DeJong, MD1; Robert M. Wachter: The Risks of Prescribing Hydroxychloroquine for Treatment of COVID-19—First, Do No Harm. *JAMA Intern Med*. Published online April 29, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.1853 ORIGINAL ARTICLE
12. Bin Cao et al.: A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 May 7, 2020 *N Engl J Med* 2020; 382:1787-1799 DOI: 10.1056/NEJMoa2001282 March 24, 2020
13. Neil M. Ampel et al.: Lopinavir-Ritonavir Was Not Effective for COVID-19 *N Engl J Med* 2020 Mar 18 *Baden LR and Rubin EJ. N Engl J Med* 2020 Mar 18
14. Silverman, Adam Feuerstein, and Matthew Herper: New data on Gilead's remdesivir show no benefit for coronavirus patients. *APRIL* 23, 2020.
15. ClinicalTrials.gov Tocilizumab in the Treatment of Coronavirus Induced Disease (COVID-19) (CORON-ACT) Sponsor: University Hospital Inselspital, Berne Information provided by (Responsible Party): University Hospital Inselspital, Berne. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04335071 April 6, 2020*
16. Ziegler CGK et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.035
17. L. Bielory: Clinical complications of heterologous antisera administration. *Journal of Wilderness Medicine* 2, 127-139 (1991) *Division of Allergy & Immunology, UMDNJ - New Jersey Medical School*.
18. Jairo Victoria Ch.: Ivermectina nuevos usos de una vieja droga; revisión. *Revista Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica*. Volumen 7, número 1, febrero de 1999.
19. Leon Caly; Julian D.Druce; Mike G.Catton; David A.Jans; Kylie M.Wagstaff The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research* 3 April 2020
20. Wagstaff. K: Possible coronavirus drug identified by Monash University scientists 03 April 2020 <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
21. Carvallo, Héctor; Hirsch, Roberto; Fajardo, Francisco; Ciruzzi, Juan M.; y Martín, Mirta: Ivermectina, corticoides, aspirina y enoxaparina en el tratamiento del covid 19. *Revista Científica Multidisciplinaria del Hospital A. A. Eurnekián. Edición especial nro. 5 covid-19 (abril 2020) pp16-27*.
22. Hirsch, Roberto; Nacucchio, Marcelo; Cassará, María L.; Ghirardi, Patricio; y Carvallo, Héctor E.: Ivermectina su utilidad en profilaxis, terapéutica e inmunidad contra el covid 19. *Revista Científica Multidisciplinaria del Hospital A. A. Eurnekián. Edición especial nro. 6 covid-19 pp. 2-42 (Mayo 2020)*.
23. Carvallo, Héctor; Hirsch, Roberto; Fajardo, Francisco; Ciruzzi, Juan; y Martín Mirta: Ivermectina, corticoides, aspirina y enoxaparina en COVID 19. *Rev. Educándonos. Arch. Arg. Derm.* 2020; 7 (2): 40-42.
24. Li Wen et al: TMPRSS2: A potential target for treatment of influenza virus and coronavirus infections. *Biochimie* Volume 142, November 2017, Pages 1-10 <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2017.07.016> Get rights and content
25. Dmitry Stepanov y Peter Lierz: Bromhexine Hydrochloride: Potential Approach to Prevent or Treat Early Stage COVID-19. *Frenxiv Papers*, DOI: 10.31226/osf.io/j4ut2, April 2020
26. Markus Depfenhart et al: Potential new treatment strategies for COVID-19: is there a role for bromhexine as add-on therapy? *InternEmerg Med*. 2020 May 26: 1–12. doi: 10.1007/s11739-020-02383-3 [Epub ahead of print] *PMCID: PMC7249615 PMID: 32458206*
27. Solomon Habtemariam et al: Possible use of the mucolytic drug, bromhexine hydrochloride, as a prophylactic agent against SARS-CoV-2 infection based on its action on the Transmembrane Serine Protease 2. *Pharmacol Res*. 2020 Jul; 157: 104853. 2020 Apr 30. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104853 *PMCID: PMC7192109 PMID: 32360584*