

# Inhibidores de la TMPRSS2 en el tratamiento de pacientes con COVID-19: revisión exploratoria

## TMPRSS2 inhibitors in the treatment of patients with COVID-19: Exploratory review

Freiser Eceomo Cruz Mosquera<sup>1</sup>, María Camila Murillo<sup>2</sup>, Jader Darío Gómez Caicedo<sup>3</sup>,  
Yolima Rodríguez Gómez<sup>4</sup>, Claudia Lorena Perlaza<sup>5</sup>, Anisbed Naranjo Rojas<sup>6</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** Dada la importancia de la proteasa transmembrana de serina tipo 2 para el ingreso del SARS-CoV-2 a la célula del huésped, los fármacos que inhiben esta enzima constituyen una alternativa para el tratamiento de pacientes con COVID-19. **Objetivo:** Describir el desenlace clínico de los pacientes con COVID-19 tratados con fármacos inhibidores de la proteasa transmembrana de serina tipo 2. **Métodos:** Revisión exploratoria de estudios publicados entre 2020 y 2022 en los que se evalúa los efectos de los fármacos inhibidores de la proteasa transmembrana de serina tipo 2 en pacientes con COVID-19. La búsqueda se realizó en PubMed, Science Direct, Scopus, LILACS y registro central Cochrane de ensayos clínicos. **Resultados:** 12 estudios se incluyeron en la revisión, los cuales permiten establecer que los inhibidores de

la proteasa transmembrana de serina tipo 2 no parecen asociarse a menor estancia en UCI u hospitalaria y disminución de la mortalidad en los pacientes que cursan con infección por SARS-CoV-2, salvo en algunos casos reportados. **Conclusión:** A pesar de constituir un potencial tratamiento para los pacientes con COVID-19, los artículos incluidos sugieren que los inhibidores de la proteasa transmembrana de serina tipo 2 tiene poco efecto en el desenlace de los pacientes con COVID-19.

**Palabras clave:** Infecciones por coronavirus, proteasa transmembrana de serina 2, virus del SARS, efecto de los fármacos.

### SUMMARY

**Introduction:** Due to the importance of serine transmembrane protease type 2 for the entry of SARS-CoV-2 into the host cell, drugs that inhibit this enzyme

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.3.15>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7584-4636><sup>1</sup>

<sup>1</sup>MSc. Epidemiología. Facultad de Salud Universidad Santiago de Cali. Grupo de Investigación en Salud Integral. Semillero de investigación de Biotecnología en Salud. E-mail: Freiser.cruz00@usc.edu.co Dirección: Vía circunvalar ciudad country Jamundí (Colombia). **Autor de correspondencia.**

<sup>2</sup>Médico Interno. Facultad de Salud Universidad Santiago de Cali, Colombia. Grupo de Investigación en Salud Integral. E-mail: maria.murillo04@usc.edu.co

Recibido: 27 de julio 2022

Aceptado: 10 de septiembre 2022

<sup>3</sup>Estudiante de Medicina. Facultad de Salud, Universidad Santiago de Cali, Colombia. Grupo de Investigación en Salud Integral. E-mail: jader.gomez00@usc.edu.co

<sup>4</sup>MSc. Educación. Facultad de Salud, Universidad Santiago de Cali, Colombia. Grupo de Investigación en Salud Integral. E-mail: yolima.rodriguez00@usc.edu.co

<sup>5</sup>MSc. Salud Pública. Facultad de Salud, Universidad Santiago de Cali, Colombia. Grupo de Investigación en Salud Integral. E-mail: lorena.perlaza00@usc.edu.co

<sup>6</sup>Doctorando Biomedicina. Docente Facultad de Salud, Universidad Santiago de Cali, Colombia. Grupo de Investigación en Salud Integral. Coordinadora de Semillero de Investigación en Salud e Innovación. E-mail: anisbed.naranjo00@usc.edu.co

constitute an alternative for the treatment of patients with COVID-19. **Objective:** To describe the clinical outcome of patients with COVID-19 treated with serine type 2 transmembrane protease inhibitor drugs. **Methods:** An exploratory review of studies published between 2020 and 2022 evaluating the effects of serine transmembrane protease type 2 inhibitor drugs in patients with COVID-19. The search was performed in PubMed, Science Direct, Scopus, LILACS, and Cochrane central registry of clinical trials. **Results:** 12 studies were included in the review, which allows us to establish that serine type 2 transmembrane protease inhibitors do not seem to be associated with shorter ICU or hospital stay and decreased mortality in patients with SARS-CoV-2 infection, except in some reported cases. **Conclusion:** Despite being a potential treatment for patients with COVID-19, the included studies suggest that serine transmembrane protease type 2 inhibitors have little effect on the outcome of patients with COVID-19.

**Keywords:** Coronavirus infections, transmembrane serine protease 2, SARS virus, drug effect.

## INTRODUCCIÓN

La COVID-19 es una enfermedad respiratoria aguda causada por el virus SARS-CoV-2. Los primeros casos datan de diciembre de 2019 en Wuhan, China (1,2), sin embargo, su velocidad de contagio condujo a que la enfermedad saltara las fronteras de aquel país, llevando a la Organización Mundial de la Salud a declarar la pandemia en marzo del año 2020 (3,4). Si bien hasta hace algunos meses la información sobre este virus y los efectos en la salud humana era incipiente, los esfuerzos en materia de investigación realizados en distintos países han contribuido a acumular una evidencia científica creciente que permite entender progresivamente su comportamiento (5).

Aunque la mayoría de los coronavirus que infectan humanos se asocian a cuadros clínicos leves o moderados, el SARS-CoV-1, MERS-CoV y el reciente SARS-CoV-2 con frecuencia causan enfermedades graves (6-8). Estudios previos han descrito que los viriones de coronavirus presentan un genoma de ARN monocatenario con polaridad positiva de 30 000 ribonucleótidos, contienen cuatro proteínas estructurales: membrana (M), envoltura (E), nucleocápside (N) y espiga (S),

además de 28 proteínas no estructurales de importancia notable en el ciclo viral (9,10-13).

Durante el ciclo de replicación viral, el SARS-CoV-2 llega a las células diana donde usa como receptor la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). Posteriormente, la proteasa transmembrana de serina tipo 2 (TMPRSS2) escinde la subunidad 1 de la proteína S (S1) exponiendo la subunidad 2 (S2) que permite la fusión entre la membrana del virus y la del huésped. Tras llegar al ambiente intracelular, el virus libera el ARN al citoplasma dando inicio a la traducción ribosomal, replicación del genoma y posterior ensamblaje en el retículo endoplasmático y aparato de Golgi. De esta forma, se generan las nuevas partículas virales para finalmente ser liberadas al exterior (14,15).

Dada la importancia de la TMPRSS2 en el mecanismo de ingreso del SARS-CoV-2 a la célula, se ha propuesto como blanco terapéutico para el tratamiento de la COVID-19. En la actualidad existen diferentes fármacos utilizados en otras patologías que actúan inhibiendo la TMPRSS2, de estos, algunos autores han estudiado la utilidad potencial del mesilato de camostat, el mesilato de Nafamostat y la Bromhexina en pacientes con COVID-19. Es importante destacar que a bromhexina es usada convencionalmente como mucolítico dado que activa la sialiltransferasa promoviendo la síntesis de sialomucina, sin embargo, a dosis adecuada podría inhibir la TMPRSS2 (16). Respecto al mesilato de camostat, fármaco de uso común en pancreatitis crónica, Hoffmann y col. (17) encontraron que se asocia a una reducción significativa de la infección de SARS-CoV-2 en células pulmonares. De forma similar, un estudio demostró que el mesilato de nafamostat redujo la fusión con la célula huésped y la actividad del SARS-CoV-2 (18). Adicionalmente, un ensayo clínico realizado por Ansarin y col. (19) en el que se incluyeron 78 pacientes con COVID-19 demostró que el uso de la bromhexina se asoció a menor ingreso a la unidad de cuidados intensivos y menor mortalidad. Por lo anterior, se propone la presente revisión exploratoria con el objetivo de describir el desenlace clínico de los pacientes con COVID-19 tratados con fármacos inhibidores de la proteasa transmembrana de serina tipo 2.

## MÉTODOS

Se desarrolló una revisión exploratoria de la literatura considerando los aspectos planteados en el manual del Instituto Joanna Briggs (20), Arksey y col. (21) y los criterios descritos en la guía Prisma para Scoping reviews (22). Se incluyeron estudios de cualquier diseño (ensayos clínicos, estudios de cohorte, casos y controles, corte trasversal y reportes de caso) publicados en cualquier idioma entre el año 2020 y 2022, en los que se evaluara el desenlace clínico de pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19 tratados con inhibidores de la TMPRSS2 tales como mesilato de camostat, mesilato de nafamostat y bromhexina. Se excluyeron los estudios en los que no se describían los desenlaces de los sujetos tratados y aquellos que se encontraban como preprint a espera de la culminación de la revisión de pares.

Las búsquedas fueron realizadas por un grupo de 6 personas entre el 1° de septiembre del 2021 y el 30 de abril de 2022. Se exploraron las bases de datos y buscadores PubMed, Science Direct, Scopus, LILACS y el Registro Central Cochrane de Ensayos Clínicos Controlados. Los términos MeSH, DeSC y libres usados fueron “COVID-19”, “SARS-COV-2”, “Inhibitor TMPRSS2”, “Inhibitor transmembrane serine protease 2”, “Efficacy”, combinándolos con los operadores booleanos AND y OR. Además, se incluyeron artículos encontrados por búsqueda manual.

La selección de los registros se realizó inicialmente de forma independiente, se removieron los artículos duplicados y luego se hizo la revisión por título y resúmenes. De manera posterior, se extrajeron los datos esenciales de cada estudio en una plantilla de Microsoft Excel en la que se registró título del manuscrito, autores, año de publicación, objetivo del estudio, metodología y resultados encontrados. En los resultados se verificó la evaluación de uno o varios desenlaces como son: estancia hospitalaria, tiempo de mejoría, estancia en unidad de cuidados intensivos, requerimiento de oxigenoterapia o ventilación mecánica y mortalidad. Cuando existían dudas sobre la inclusión o no de un

artículo a la revisión la decisión final fue aquella que reflejara el consenso del grupo de investigadores.

Con el fin de realizar una apreciación crítica de la literatura incluida, los ensayos clínicos se sometieron a la Escala PEDro (23) la cual consta de 11 preguntas relacionadas con la validez interna y la presentación del análisis estadístico, asignando un punto si se cumplía el ítem y 0 si no. Respecto a los estudios observacionales, se usó la escala MINORS (24) que cuenta con un total de 12 ítems a los que se les otorgó un puntaje de 0 si no se reportaba la característica valorada, 1 si el reporte era inadecuado y 2 si se reportaba de forma adecuada. Finalmente, los reportes de caso se revisaron usando Single-Case Experimental Design Scale (SCED) constituida por 11 ítems de los cuales 10 establecen la calidad metodológica y 1 la utilización de análisis estadístico (25).

## RESULTADOS

La búsqueda inicial arrojó un total de 779 artículos de los cuales se eliminaron 16 por encontrarse duplicados entre las bases de datos; posteriormente, se removieron 760 por título y 9 tras realizar la lectura de los resúmenes. De los 14 documentos elegibles se eliminaron 2, uno por ser un estudio de fase 2 que no evaluaba desenlace en pacientes y otro por encontrarse disponible en preprint puesto que no había culminado la etapa de revisión por pares. Finalmente, se incluyeron 12 publicaciones como se muestra en la Figura 1.

De los 12 artículos vinculados a la revisión 6 eran ensayos clínicos controlados aleatorizados, 2 estudios de cohorte con orientación retrospectiva, 3 series de casos y un reporte de caso. Con respecto a los ensayos clínicos, los tamaños de muestra regularmente eran pequeños (media  $91 \pm 64$ ) y la comparación consistía en terapia estándar frente a la terapia estándar más el inhibidor de la TMPRSS2, con un tiempo de duración de la intervención que oscilaba entre 5 y 14 días. En el Cuadro 1 se sintetizan los estudios teniendo en cuenta autor, año, país de realización, diseño, número de pacientes incluidos, fármaco administrado y resultados principales (26-36).

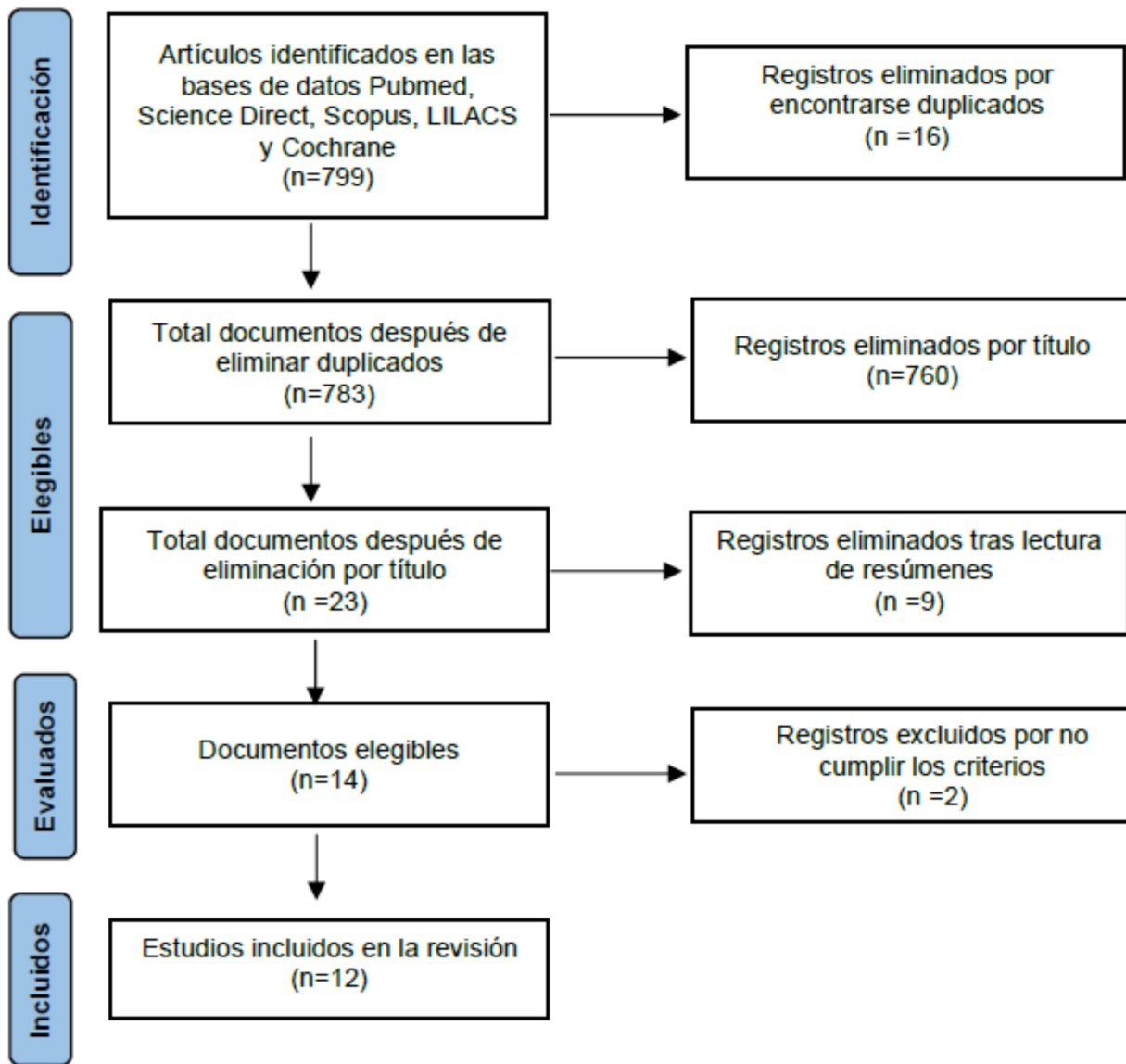


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos.

Con relación a la apreciación crítica de la evidencia, usando la escala PEDro se encontró que en 5/6 ensayos no hubo enmascaramiento, por lo que la calificación varió entre 7 y 11. En el caso de los estudios observacionales, la

escala MINORS arrojó un puntaje entre 19 y 20, y finalmente, la puntuación de los reportes de casos osciló entre 6 y 8 tras someterlos a la SCED (Cuadros 2-4).

Cuadro 1. Resumen de los estudios incluidos en la revisión.

AUTOR/AÑO	PAÍS	DISEÑO	PACIENTES	FÁRMACOVÍA/DOSIS	RESULTADOS
Gunst y col. 2021(26)	Dinamarca	Ensayo clínico	n=205 Intervención: 137 Placebo: 68	Camostat/ oral/200 mg tvd.	No hubo diferencia en el tiempo hasta la mejoría (mediana de 5 días en ambos grupos p=0,003) ni la duración de suplemento de oxígeno (4 días). La mortalidad fue del 10% en el grupo de intervención y 18% en grupo placebo.
Quinn y col. 2021(27)	Reino Unido	Ensayo clínico	n=44 Intervención: 22 Tratamiento estándar: 22	Nafamostat /intravenoso/4,8 mg/kg/día	La estancia hospitalaria fue más baja en el grupo con Nafamostat en comparación con el tratamiento estándar (9±8,4 versus 6,1±6). Sin embargo, no hubo diferencias en los días de requerimiento de oxígeno ni en la mortalidad.
Zhuravel y col. 2021(28)	Rusia	Ensayo clínico	n=102 Intervención: 52 Tratamiento estándar: 50	Nafamostat /intravenoso/ 4,8 mg/kg/día	No hubo diferencias en el tiempo hasta la mejoría clínica entre grupos (mediana de 11 p=0,953). La mortalidad fue del 1,9% en el grupo de intervención y 4% en el grupo control.
Tolouian y col. 2021 (29)	Irán	Ensayo clínico	n=100 Intervención:48 Control: 52	Bromhexina/ oral/ 8 mg cuatro veces al día	No hubo diferencias entre grupos en la mediana de tiempo hasta la mejoría clínica (Nafamostat 7 días versus control 6 días). La mortalidad fue similar en el grupo intervención frente al control (4,2 y 3,9% respectivamente p=1,0).
Li y col. 2020(30)	China	Ensayo clínico	n=18 Intervención: 12 Control: 6	Bromhexina/ oral/ 32 mg tvd.	No hubo diferencia en la mediana de tiempo de recuperación, Bromhexina: 16 RIC= 6 días y control: 15,5 días. El porcentaje de pacientes que requirieron oxígeno suplementario fue similar entre el grupo de intervención y el control (16,7 y 33% p=0,11 respectivamente).
Ansarin y col. 2020(19)	Irán	Ensayo clínico	n=78 Intervención: 39 Tratamiento estándar: 39	Bromhexina/ oral/ 8 mg tvd.	El uso de bromhexina se asoció a menor ingreso a UCI (5% frente a 28% p=0,006), menor frecuencia de intubación (2,5% frente a 23% p =0,007) y muerte al día 28 (0 frente a 5, p = 0,027).
Inokuchi y col. 2021(31)	Japón	Cohorte	n=15,859 Expuestos:121 no expuestos: 15.738	Nafamostat NR	El 37,2% de los pacientes tratados con nafamostat frente a 4,6% del grupo control fueron internado en cuidados intensivos. La mortalidad hospitalaria fue del 13,2% y 5 % respectivamente, p<0,001.
Sakr y col. 2021(32)	Emiratos Árabes Unidos	Cohorte	n=371 Expuestos: 141 No expuestos :230	Camostat/ oral/200 mg tvd.	Los pacientes expuestos al tratamiento requirieron ventilación mecánica con menor frecuencia que aquellos que no lo recibieron (9,2 frente a 17,8% p=0,01). Por otro lado, la mortalidad hospitalaria fue de 9% en pacientes con camostat, frente a 26,5% p<0,001, en el grupo no expuesto.
Takahashi y col. 2020 (33)	Japón	Reporte de caso	n=1 paciente de 65 años	Nafamostat/ oral/200 mg/24 h/5 días	Mejoría de la condición respiratoria y reducción del oxígeno administrado de 15 L/min a 2 L/min.
Jang y col. 2020 (34)	Corea del sur	Serie de casos	n=3 pacientes mayores de 65 años	Nafamostat/oral/ 200 mg/24h y Camostat/oral/ 600 mg/día	En los tres pacientes tratados con mesilato de Nafamostat la saturación de oxígeno se mantuvo en por encima de 98%, sin requerimiento de oxígeno. Además, se observó mejoría en radiografías de tórax.
Doi y col. 2020 (35)	Japón	Serie de casos	n=11 pacientes	Nafamostat/ infusión Intravenosa continua / 0,2 mg/kg/hr	Se encontró una baja tasa de mortalidad en los pacientes tratados nafamostat combinado con favipiravir (9%), 8 pacientes necesitaron ventilación mecánica invasiva, y 3 ECMO.
Hofmann y col. 2020 (36)	Alemania	Serie de casos	n= 11 pacientes Camostat: 6 Hidroxiclooroquina: 5	Camostat/ oral/200 mg tvd.	El tratamiento con camostat se asoció a una mejoría de la gravedad clínica. En el grupo de intervención la relación PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> incrementó de 159 al día 1 a 240 al día 8, sin embargo, en los pacientes tratados con hidroxiclooroquina descendió de 132 a 120. No hubo diferencias en la mortalidad.

Tvd: Tres veces al día. RIC: rango intercuartílico. NR: no reporta. ECMO: Oxigenación por membrana extracorpórea. UCI: unidad de cuidados intensos.

## INHIBIDORES DE LA TMRSS2

Cuadro 2. Calificación de los ensayos clínicos evaluados con la escala PEDro.

N	Autor/año	Los criterios de elección fueron especificados	Los sujetos fueron ubicados aleatoriamente en grupos	La asignación a los grupos fue encubierta	Los grupos tuvieron una línea de base similar al inicio	Hubo cegamiento para todos los grupos	Todos los terapeutas fueron cegados	Todos los evaluadores fueron cegados	Las mediciones de al menos un resultado fueron obtenidas en más del 85% de los sujetos	Todos los sujetos medidos recibieron el tratamiento o condición de control	Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron reportados	El estudio provee medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave	Puntaje
1	Gunst y col. 2021 (26)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11
2	Quinn y col. 2021 (27)	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	7
3	Zhuravel y col. 2021 (28)	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	7
4	Tolouian y col. 2021 (29)	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	7
5	Li y col. 2020 (30)	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	7
6	Ansarin y col. 2020 (19)	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	7

0
  1

Cuadro 3. Calificación de los estudios observacionales

N	Autor/año	Un objetivo claramente establecido	Inclusión consecutiva de pacientes	Recolección prospectiva de los datos	Resultados apropiados para el objetivo del estudio	Evaluación imparcial de los resultados	Periodo de seguimiento apropiado para el objetivo de estudio	Pérdidas en el seguimiento menor al 5%	Cálculo del tamaño de muestra del estudio	Un grupo de control adecuado	Grupos contemporáneos	Equivalencia basal de grupos	Análisis estadístico adecuado	Puntaje
1	Inokuchi y col. 2021 (31)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	20
2	Sakr y col. 2021 (32)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	19

0
  1
  2

Cuadro 4. Calificación de los estudios de caso evaluados con la escala SCED

N	Autor/año	Historia clínica	Se da una definición operacional del comportamiento objetivo que puede utilizarse para medir el éxito del tratamiento.	El diseño del estudio permite establecer la eficacia del tratamiento	Línea de base	Muestreo suficiente del comportamiento durante el tratamiento	Registro de datos	Fiabilidad entre evaluadores	Independencia de los asesores	Análisis estadístico	Los resultados de la terapia no están limitados a un individuo o situación concreta	Generalización	Puntaje
1	Takahashi y col. 2020 (33)	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	6
2	Jang y col. 2020 (34)	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	8
3	Doi y col. 2020 (35)	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	8
4	Hofmann y col. 2020 (36)	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	7

0
  1



## DISCUSIÓN

A la luz de estudios *in vitro* y en modelo animal hasta ahora publicados, los inhibidores de la TMPRSS2 suponen una importante opción de tratamiento para los pacientes con COVID-19, dado que han demostrado potencial para impedir la entrada del SARS-CoV-2 a la célula del huésped y reducir la infección (37,38).

A pesar de lo anterior, los resultados en pacientes siguen siendo controversiales y la evidencia hasta ahora obtenida está constituida por pocos estudios, en su mayoría de carácter observacional o ensayos clínicos con tamaños de muestras pequeñas. En la presente revisión, de los 12 estudios el 50 % eran ensayos clínicos generalmente abiertos; de estos 3 evaluaron el uso de la bromhexina (19,29,30), 2 el uso de Nafamostat (27,28) y uno el tratamiento con camostat (26), teniendo en común los hallazgos poco prometedores en relación con el impacto en el desenlace de pacientes con COVID-19.

Tolouian y col. (29) en un grupo de 100 sujetos de los cuales 48 recibieron bromhexina oral a 8mg cuatro veces al día encontró que no hubo diferencias frente al grupo control en el tiempo de mejoría clínica, la duración de la oxigenoterapia, la estancia en cuidados intensivos, ni la mortalidad al día 28 (4,2 % y 3,9 % respectivamente  $p=1.0$ ), hallazgos que guardan relación con lo dicho en otro ensayo incluido (30). Sin embargo, Los datos anteriores contrastan con lo publicado por Ansarin y col. (19) quienes aseguran que el uso de bromhexina se relaciona con un menor porcentaje de ingreso a UCI (5 % frente a 28 %  $p=0,006$ ), menor frecuencia de intubación (2,5 % frente a 23 %  $p=0,007$ ) y muerte al día 28 (0 frente a 5,  $p=0,027$ ).

En cuanto al Nafamostat, en los dos ensayos clínicos incluidos no se encontró diferencias significativas en el tiempo hasta la recuperación, días de requerimiento de oxígeno, ni en la mortalidad cuando este es administrado por vía intravenosa a 4,8 mg/kg/día (27,28). A pesar de lo anterior, vale la pena destacar que Zhuravel y col. (28) en el análisis de subgrupo de 36 pacientes con puntaje inicial de la escala News  $\geq 7$  (102 conformaban la muestra estudiada), el

Nafamostat se mostró superior al tratamiento estándar en términos de mediana de tiempo hasta la mejoría de la condición clínica (11 versus 14 días  $p=0,012$ ). Por otro lado, en el único ensayo que evaluaba la eficacia del Camostat a dosis de 200 mg tvd frente a placebo, los autores no hallaron diferencias importantes en los desenlaces (26).

En relación con los estudios observacionales, todos coinciden en efectos positivos derivados del uso de los inhibidores de la TMPRSS2 en pacientes con COVID-19, sin embargo, la naturaleza de estos diseños no permite establecer recomendaciones fuertes. En las cohortes incluidas, las cuales sumaban un poco más de 15.00 pacientes, Nafamostat y Camostat se relacionaban con menor frecuencia de ingreso a UCI, menor requerimiento de ventilación mecánica e incluso reducción de la mortalidad (31,32).

Referente a los reportes y series de casos los autores destacan que el uso de Nafamostat conduce a una reducción gradual de la fracción inspirada de oxígeno (33), mejoría radiológica (34) y baja tasa de mortalidad (35); lo anterior se suma a lo reportado en 11 pacientes en los que el tratamiento con Camostat conllevó a un incremento de la media de  $PaO_2/FiO_2$  de 159 a 240 en un tiempo de 8 días (36).

El pobre beneficio de los inhibidores de la TMPRSS2 en el desenlace de pacientes con COVID-19 evidenciado en los estudios invita a considerar algunas explicaciones, como la postulada en el estudio en marcha de Hornich y col. (39), los cuales sugieren que a diferencia del primer virus SARS, el ingreso del SARS-CoV-2 a la célula huésped depende más de la expresión del receptor la ECA2 que de la activación por la TMPRSS2.

Para terminar, un enfoque de investigación futuro está relacionado con el efecto profiláctico de los inhibidores de la TMPRSS2 no sólo en la población general sino también en profesionales de la salud como ya se ha empezado a evaluar (40). Por otro lado, algunos autores han sugerido como alternativa el uso de los fármacos que disminuyan la expresión de la TMPRSS2, aunque los resultados en esta línea siguen siendo incipientes (41).

## CONCLUSIÓN

A pesar de constituir un potencial tratamiento para los pacientes con COVID-19, los artículos incluidos sugieren que los inhibidores de la proteasa transmembrana de serina tipo 2 tiene poco efecto en el desenlace de los pacientes con COVID-19. Los hallazgos positivos relacionados con los fármacos en mención, se circunscriben a estudios con un número reducido de sujetos o reportes de caso. Es imperativo considerar el desarrollo de investigaciones futuras en esta línea, considerando diseños metodológicos robustos y con mayor alcance poblacional.

**Conflictos de interés:** los autores declaran no tener conflictos de interés.

**Financiación:** no hubo fuentes de financiación.

**Agradecimiento:** no hay reconocimiento especial a ninguna persona o entidad.

## REFERENCIAS

1. Oliva J. SARS-CoV-2, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta*. 2020;3(2).
2. Palacios M, Santos E, Velázquez M, León M. COVID-19, una emergencia mundial de salud pública. *Rev Clin Esp*. 2020;221(1):55-61.
3. Organización Mundial de la Salud. Brotes epidémicos: Neumonía de causa desconocida - China. Publicado: 5 enero 2020 [consultado 6 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/es/>.
4. Organización Mundial de la Salud. Brotes epidémicos: actualización. Nuevo coronavirus China. Publicado: 12 enero 2020 [consultado 6 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/es/>.
5. Arandía J, Antezana G. SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con el COVID-19. *Gac Med Bol*. 2020;43(2):170-178.
6. Center for Disease Control and Prevention. Coronavirus. CDC, enero 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/index.html>.
7. Masters P. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2006;66:193-292.
8. He B, Zhang Y, Xu L, Yang W, Yang F, Feng Y, et al. Identificación de diversos alfacoronavirus y caracterización genómica de un nuevo virus grave coronavirus similar al síndrome respiratorio agudo de murciélagos en China. *J Virol*. 2014;88(12):7070-7082.
9. Pastro G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogenia y Respuesta Inmune. *Int J Odontostomat*. 2020;14(3):331-337.
10. Saltigeral P, León X. Virus SARS-CoV2 ¿Qué se sabe al momento? *Acta Pediatr Méx*. 2020;(Supl 1):S3-S7.
11. Lam E, León A, León K, Llamo G, López R, Luzuriaga E, et al. Bases moleculares de la patogénesis de Covid-19 y estudios in silico de posibles tratamientos farmacológicos. *Rev Fac Med Hum*. 2021;21(2):417-432.
12. Santos N, Salas R. Origen, características estructurales, medidas de prevención, diagnóstico y fármacos potenciales para prevenir y controlar COVID-19. *Medwave*. 2020;20(8):e8037
13. Gómez N, Hernández A, Ibanes C. Características del SARS-CoV-2 y sus mecanismos de transmisión. *Rev Latinoam Infectología Pediátrica*. 2020;33(3):143-148.
14. Pastro G. Presencia y Expresión del Receptor ACE2 (Target de SARS-CoV-2) en Tejidos Humanos y Cavidad Oral. Posibles Rutas de Infección en Órganos Orales. *Ent J Odontostomat*. 2020;14(4):501-507.
15. Contreras H, Padilla L. Regulación de la traducción mediada por la proteína NSP3 de rotavirus. *CONSEJO*. 2018;21(Supl 1): e20180152.
16. Maggio R, Corsini G. Repurposing the mucolytic cough suppressant and TMPRSS2 protease inhibitor bromhexine for the prevention and management of SARS-CoV-2 infection. *Pharmacol Res*. 2020;157:104837.
17. Hoffman M, Kleine H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.
18. Yamamoto M, Kiso M, Sakai T, Iwatsuki K, Imai M, Takeda M, et al. The anticoagulant Nafamostat potently inhibits SARS-CoV-2 S protein-mediated fusion in a cell fusion assay system and viral infection *in vitro* in a cell-type-dependent manner. *Viruses*. 2020;12(6):629.
19. Ansarin K, Toluian R, Ardalan M, Taghizadieh A, Varshochi M, Teimouri S, et al. Effect of Bromhexine on Clinical Outcomes and Mortality in COVID-19



- Patients: A Randomized Clinical Trial. *BioImpacts*. 2020;10(4):209-215.
20. Institute TJB. *Methodology for JBI Scoping Reviews. Reviewers' Manual*. Australia: The Joanna Briggs Institute; 2015.
  21. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *Int J Soc Res*. 2005;8:19-32.
  22. Page M, Moher D. Evaluations of the uptake and impact of the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement and extensions: A scoping review. *Syst Rev*. 2017;6:263.
  23. Maher C, Sherrington C, Herbert R, Moseley A. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Physical Therapy*. 2003;83:713-721.
  24. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (MINORS): Development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg*. 2003;73:712-716.
  25. Cascaes F, Valdivia B, da Rosa R, Barbosa Paulo, da Silva R. Escalas y listas de evaluación de la calidad de estudios científicos. *Rev Cuba Inf Cienc Salud*. 2013;24(3):295-312.
  26. Gunst D, Staerkea N, Pahusb M, Kristensenc L, Bodilsend J, Lohsee F, et al. Efficacy of the TMPRSS2 inhibitor Camostat Mesilate in patients hospitalized with COVID-19, a double-blind randomized controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2021;35:100849.
  27. Quinn T, Gaughan E, Bruce A, Antonelli J, O'Connor R, Li F, et al. Randomised Controlled Trial of Intravenous Nafamostat Mesylate in COVID Pneumonitis: Phase 1b/2a Experimental Study to Investigate Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *eBioMedicine*. 2022;76:103856.
  28. Zhuravel S, Khmelnitski O, Burlaka O, Gritsan A, Goloshchekin B, Kin S, et al. Nafamostat in Hospitalized Patients with Moderate to Severe COVID-19 Pneumonia: A Randomised Phase II Clinical Trial. *EClinicalMedicine*. 2021;41:101169.
  29. Tolouian R, Mulla Z, Jamaati H, Babamahmoodi A, Marjani M, Eskandari R, et al. Effect of Bromhexine in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Investig Med*. 2021;0:1-6.
  30. Li T, Sun L, Zhang W, Zheng C, Jiang C, Chen M, et al. Bromhexine Hydrochloride Tablets for the Treatment of Moderate COVID-19: An Open-Label Randomized Controlled Pilot Study. *Clinical and Translational Science*. 2020;13(6):1096-1102.
  31. Inokuchi R, Kuno T, Komiyama J, Uda K, Miyamoto Y, Taniguchi Y, et al. Association between Nafamostat Mesylate and In-Hospital Mortality in Patients with Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Observational Study. *J Clinical Medicine*. 2021;11(1):116.
  32. Sakr Y, Bensasi H, Taha A, Bauer M, Ismail K. Camostat Mesylate Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19 Pneumonia. *Intensive Care Medicine*. 2021;47:707-709.
  33. Takahashi W, Yoneda T, Koba H, Ueda T, Tsuji N, Ogawa H, et al. Potential Mechanisms of Nafamostat Therapy for Severe COVID-19 Pneumonia with Disseminated Intravascular Coagulation. *Internat J Infectious Dis*. 2021;102:529-531.
  34. Jang S, Ji R. Three Cases of Treatment with Nafamostat in Elderly Patients with COVID-19 Pneumonia Who Need Oxygen Therapy. *Internat J Infectious Dis*. 2020;96:500-502.
  35. Doi K, Ikeda M, Hayase N, Moriya K, Morimura N. The COVID-UTH Study Group. Nafamostat Mesylate treatment in combination with Favipiravir for patients critically ill with COVID-19: A Case Series. *Critical Care*. 2020;24(1):392.
  36. Hoffmann H, Moerer O, Alt-Epping S, Bräuer A, Büttner B, Müller M, et al. Camostat Mesylate May Reduce Severity of Coronavirus Disease 2019 Sepsis: A First Observation. *Critical Care Explorations*. 2020;2(11): e0284.
  37. Kawase M, Shirato K, van der Hoek L, Taguchi F, Matsuyama S. Simultaneous Treatment of Human Bronchial Epithelial Cells with Serine and Cysteine Protease Inhibitors Prevents Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Entry. *J Virol*. 2012;86:6537-6545.
  38. Li K, Meyerholz D, Bartlett J, McCray P. 2021. The TMPRSS2 inhibitor nafamostat reduces SARS-CoV-2 pulmonary infection in mouse models of COVID-19. *MBio*. 2021;12(4):e0097021.
  39. Hörnich B, GroBkopf A, Schlagowski S. SARS-CoV-2 differs from SARS-CoV in the requirements for receptor expression and proteolytic activation to trigger cell-cell fusion and is not inhibited by Bromhexine. 2020. Dispponible: <https://doi.org/10.1101/2020.07.25.221135>
  40. Shapira T, Monreal I, Dion S. TMPRSS2 inhibitor acts asa pan-SARS-CoV-2 prophylactic and therapeutic. *Nature*. 2022;605:340-348.
  41. Al-Kuraishy H, Al-Gareeb A, Faidah H, Al-Maiahy T, Cruz N, Batiha G. The Looming Effects of Estrogen in Covid-19: A Rocky Rollout. *Front Nutr*. 2021;8:649128.