



## Famotidina para tratamiento de COVID-19

### PUNTOS CLAVE

- No se ha probado que la famotidina tenga eficacia como tratamiento de SARS-CoV-2.
- Existen estudios de muy baja calidad que sugieren que la famotidina disminuye la mortalidad y la tasa de intubación en pacientes con COVID-19.
- Se debe evaluar los efectos adversos derivados de la famotidina, sobre todo cuando se usa en dosis altas y por vía intravenosa, además se debe analizar las interacciones medicamentosas.
- Debe vigilarse el intervalo QT de los pacientes que reciben famotidina en combinación con otros medicamentos para COVID-19.

### ANTECEDENTES

La enfermedad por COVID-19 es una infección de alta transmisibilidad producida por el virus SARS-CoV-2, que ha provocado una de las pandemias con más repercusiones sanitarias de la historia. Hasta los primeros diez días de agosto del 2020 se cuantificaron 19 millones de infectados con 729.661 muertes a nivel mundial<sup>1</sup>.

Han transcurrido más de ocho meses desde la descripción del brote inicial en Wuhan – China y aún no se dispone de un medicamento preventivo o curativo. Este hecho ha llevado a la comunidad médica-científica a probar con medicamentos poco convencionales, denominados fuera de etiqueta (*off label*) para la indicación para la que fueron aprobados.

Los receptores de histamina están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central, gastrointestinal, reproductivo, respiratorio y en los mastocitos y leucocitos. Los efectos de su estimulación por medio de la histamina, sin duda varían según el tejido, uno de los más estudiados ha sido el aparato gastrointestinal, con su poderoso efecto secretagogo sobre el ácido gástrico<sup>2</sup>. Se ha propuesto que en el desarrollo de la infección por SARS-CoV-2 se activan los mastocitos en el sistema respiratorio y se produce liberación de histamina y proteasas de forma disfuncional, razón por la que la famotidina tendría un rol importante al bloquear este receptor<sup>3</sup>. La activación de los mastocitos además conduce a la liberación de citocinas inflamatorias (IL1, IL6 y TNF $\alpha$ ) y otros mediadores que acentúan el daño generado por el virus<sup>4,5</sup>.

### EDITORIAL

La Facultad de Medicina de la PUCE a fin de mejorar la calidad de la atención y la eficiencia de los recursos sanitarios en la pandemia del COVID-19, proporcionará documentos técnicos resumidos de la evidencia para que el personal de salud se informe rápidamente y las autoridades sanitarias cuenten con recursos técnicos que faciliten la toma de decisiones en salud pública.

*Equipo de Evaluación de  
Tecnologías Sanitarias PUCE*

Sintetizados por primera vez en los años 70, los antagonistas del receptor H2: ranitidina, cimetidina, famotidina, nizatidina, suprimen la secreción del ácido gástrico al unirse reversiblemente a los receptores histamínicos en las células parietales gástricas, inhibiendo la unión y acción endógena de la histamina<sup>6</sup>. En la actualidad, la famotidina es el antagonista del receptor H2 más potente en el mercado, 18 y 6 veces más que cimetidina y ranitidina respectivamente<sup>7</sup>.

La famotidina está aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) como base o complemento en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlcera duodenal y síndrome de Zollinger-Ellison; su posología varía según la indicación entre 20 a 40mg, dos a cuatro veces al día<sup>6,8</sup>. Dentro de sus efectos adversos más frecuentes (hasta 10% de casos) se han reportado cefalea, diarrea, vértigo y constipación; también se ha descrito la posibilidad de generar arritmias, prolongación del intervalo QT e irritación local y/o flebitis con la administración endovenosa<sup>8</sup>.

Se ha investigado acerca de la histamina y su papel en la regulación de la respuesta inmune humoral y celular, estudios *in vitro* han evaluado efectos inmunomoduladores e inmunoestimulantes de los antagonistas H2: famotidina por vía oral aumentó la capacidad de respuesta de los linfocitos en la reacción mixta alogénica, sin efecto sobre la capacidad de respuesta de los linfocitos a los mitógenos<sup>9-11</sup>. Otros estudios han encontrado que el bloqueo de la histamina aumentó la inmunogenicidad de células dendríticas y estimulación de la respuesta de los linfocitos T y B, así como su actividad citotóxica<sup>9,12</sup>.

Además, se ha sugerido que los antagonistas de los H2 tienen efectos antivirales en pacientes con infección por el virus del herpes zoster, herpes simple y virus de inmunodeficiencia humana (VIH), inhibiendo la expresión del antígeno p24 y la replicación del virus, sin presentar efectos citotóxicos ni inhibitorios del crecimiento celular normal<sup>13-15</sup>.

Algunos datos clínicos sugieren que la famotidina podría mitigar la enfermedad por coronavirus, sin embargo, su mecanismo de acción aún no ha sido esclarecido. El propósito de este resumen de evidencia es valorar la información respecto a la famotidina en la infección por COVID-19.

## PREGUNTA

---

¿Cuál es la eficacia y seguridad de la famotidina como tratamiento de COVID-19?

## METODOLOGÍA

---

Dos investigadores independientes realizaron una búsqueda de información, empleando la siguiente estrategia de búsqueda: (("Famotidine"[Mesh]) OR (Famotidine)) AND (((("COVID-19" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 drug treatment" [Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept]) OR (COVID\*)) OR (SARS-CoV\*)) OR (2019-nCoV)).

Las bases de datos investigadas fueron: Medline a través de Pubmed, Epiestemonikos a través de L•OVE, ClinicalTrials.gov, MedRix, Scholar Google, la fecha de búsqueda fue: 6/08/2020.

## RESULTADOS

---

Varias predicciones por computadora compararon las proteínas estructurales del genoma de SARS-CoV-2 obtenidos de GenBank-NCBI con modelados virtuales de fármacos, identificando dianas terapéuticas por homología estructural y/o proyecciones virtuales de acoplamiento. Identificaron que la famotidina podría inhibir la proteasa principal tipo 3CL (Nsp5) o la proteasa similar a la 3-quimiotripsina, moléculas encargadas de la maduración de otras proteínas no estructurales de este virus<sup>16-18</sup>.

Una investigación mediante biotecnología evidenció que la famotidina no presentó efecto antiviral directo en células vero E6 infectadas con SARS-CoV-2 o que actuara directamente inhibiendo las proteasas. Proponen que la famotidina actúa mediante antagonismo de histamina por su acople a los receptores H2, que serían blanco de SARS-CoV-2, esto controlaría la liberación de mastocitos y la activación de otra proteína arrestina<sup>3</sup>.

Otro análisis computacional sugiere que la famotidina tendría un débil poder catalítico en tres proteasas para la replicación de SARS-CoV-2, sugieren que se incrementaría al utilizarla por vía endovenosa y con el uso concomitante de otros antivirales<sup>19</sup>.

En un estudio de cohorte retrospectiva en pacientes adultos con COVID-19, se les inició famotidina en el primer día de hospitalización encontrándose una disminución de la probabilidad de muerte o intubación (HRa = 0.42, IC 95%: 0.21 a 0.85,  $p < 0.01$ ) y solo de mortalidad (HRa = 0.30, IC 95%: 0.11 a 0.80,  $p < 0.01$ ). Además, se reportan valores más bajos de ferritina para este grupo. Se trata de un estudio observacional, que excluyó a pacientes graves, con uso de la intervención en dosis heterogéneas, tanto por vía oral o parenteral, con baja validez interna y que no se ha revisado por pares<sup>20</sup>.

Una serie de 10 casos sugiere que los pacientes con COVID-19 ambulatorios se benefician del uso de famotidina a dosis altas, que oscilan entre 60 a 240 mg al día. El régimen más utilizado por los pacientes fue 80 mg tres veces al día. Este trabajo incluye pacientes con clínica, diagnóstico y dosis de famotidina heterogéneas. Este es el único estudio que reporta como segura su administración, pese a ello, las dosis que se sugieren podrían ser elevadas, respecto a las dosis utilizadas convencionalmente<sup>21</sup>.

En otra publicación, se empleó famotidina más cetirizina en 110 pacientes de entre 17 a 97 años. Reporta reducción de la tasa de intubación de 16% a 7% en 48 horas. Se trata de un estudio no controlado, con intervenciones heterogéneas por uso concomitante de otros medicamentos y que podría tener conflictos de interés de uno de los autores, tampoco ha sido evaluado por pares<sup>22</sup>.

Una regresión con datos de atenciones de Hong Kong, reporta que en 23 pacientes que recibieron famotidina, no encontraron asociación significativa con la gravedad de la enfermedad (ORa: 1,34; IC95%: 0,24 a 6,06;  $p = 0,72$ ), tampoco modificaciones en los leucocitos (ORa: 5,83; IC95%: 1,43 a 2,12;  $p = 0,010$ ) ni en los niveles de LDH (ORa: 3,49; IC95%: 1,52 a 7,97;  $p = 0,003$ )<sup>23</sup>.

En los registros de ClinicalTrials.gov se encontró el registro de un ensayo multicéntrico doble ciego, fase 3, en el cual se incluye en uno de los brazos: tratamiento estándar más famotidina endovenosa a dosis de 360 mg/día, se encuentra reclutando participantes y no se hallaron resultados preliminares<sup>24</sup>.

No se encontraron otros reportes de seguridad en el uso de este fármaco.

## CONCLUSIONES

---

La liberación de citocinas y mediadores proinflamatorios por parte de los mastocitos (interleucinas, histamina) aumentan la inflamación y lesión pulmonar producida por SARS-CoV-2.

La famotidina es un medicamento que funciona como terapia en contra de SARS-CoV-2 en predicciones virtuales.

Hasta el momento, no existe evidencia de calidad que soporte el uso de famotidina en la disminución de la mortalidad o en las tasas de intubación de los pacientes con COVID-19.

La seguridad de la famotidina en el tratamiento de COVID-19 no se conoce completamente. Se recomienda vigilar los efectos adversos derivados de la administración intravenosa y cuando se administre a dosis altas.

El uso simultáneo de famotidina con otros fármacos que se emplean para el posible tratamiento de SARS-CoV-2 puede ocasionar prolongación del intervalo QT.

## REFERENCIAS

1. Worldometer. Coronavirus Cases. *Worldometer*. 2020:1–22. doi:10.1101/2020.01.23.20018549V2
2. Lin JH. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Histamine H<sub>2</sub>-Receptor Antagonists. *Clin Pharmacokinet*. 1991; 20(3):218–236. doi:10.2165/00003088-199120030-00004
3. Malone R, Tisdall P, Fremont-Smith P, Liu Y, Huang X-P, White K. COVID-19: Famotidine, Histamine, Mast Cells, and Mechanisms. *Res Sq*. 2020. doi:10.21203/rs.3.rs-30934/v2
4. Khashkhosha HK, Elhadi M. A hypothesis on the role of the human immune system in covid-19. *Med Hypotheses*. 2020; 143:110066. doi:10.1016/j.mehy.2020.110066
5. Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Conti P. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents*. 34(1):9–14. doi:10.23812/20-Editorial-Kritas
6. Nugent C, Falkson S, Terrell J. H<sub>2</sub> Blockers. [Updated 2020 Mar 25]. *StatPearls*. 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525994/>.
7. Sobrino-Cossío S, Teramoto-Matsubara O, Mateos-Pérez G, et al. In search of the grail: A race for acid suppression. *Rev Gastroenterol México* (English Ed. 2019;84(3):344–356. doi:10.1016/j.rgmxcn.2019.04.001
8. IBM Watson Health. IBM Micromedex®. Web application. <https://www.micromedexsolutions.com> Published 2020.
9. Jafarzadeh A, Nemati M, Khorramdelazad H, Hassan ZM. Immunomodulatory properties of cimetidine: Its therapeutic potentials for treatment of immune-related diseases. *Int Immunopharmacol*. 2019;70:156–166. doi:10.1016/j.intimp.2019.02.026
10. Kubota T, Fujiwara H, Ueda Y, et al. Cimetidine modulates the antigen presenting capacity of dendritic cells from colorectal cancer patients. *Br J Cancer*. 2002;86(8):1257–1261. doi:10.1038/sj.bjc.6600233
11. Pierrri I, Rogna S, Stagnaro R, Piovano PL, Morgano A, Setti M. Comparison between famotidine and ranitidine immunomodulatory effects in man. *Int J Immunother*. 1988;4(4):243–248. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0024273382&origin=inward&tx-Gid=75a7fc9d2df98aca813fb83265c1efe0>.
12. Zhang W, Wang J, Su B, et al. Cimetidine augments Th1/Th2 dual polarized immune responses to recombinant HBV antigens. *Vaccine*. 2011;29(29–30):4862–4868. doi:10.1016/j.vaccine.2011.03.091
13. Kurzrock R, Auber M, Mavligit G. Cimetidine therapy of herpes simplex virus infections in immunocompromised patients. *Clin Exp Dermatol*. 1987;12(5):326–331. doi:10.1111/j.1365-2230.1987.tb02501.x
14. Kapińska-Mrowiecka M, Turowski G. Efficacy of cimetidine in treatment of Herpes zoster in the first 5 days from the moment of disease manifestation. *Pol Tyg Lek*. 1996;51(23–26):338–339. doi:9273526
15. Bourinbaiar AS, Fruhstorfer EC. The effect of histamine type 2 receptor antagonists on human immunodeficiency virus (HIV) replication: Identification of a new class of antiviral agents. *Life Sci*. 1996;59(23):PL365–PL370. doi:10.1016/S0024-3205(96)00553-X
16. Wu C, Liu Y, Yang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B*. 2020;10(5):766–788. doi:10.1016/j.apsb.2020.02.008
17. Kandeel M, Abdelrahman AHM, Oh-Hashi K, et al. Repurposing of FDA-approved antivirals, antibiotics, anthelmintics, antioxidants, and cell protectives against SARS-CoV-2 papain-like protease. *J Biomol Struct Dyn*. junio 2020:1–8. doi:10.1080/07391102.2020.1784291
18. Sen Gupta PS, Biswal S, Singha D, Rana MK. Binding insight of clinically oriented drug famotidine with the identified potential target of SARS-CoV-2. *J Biomol Struct Dyn*. junio 2020:1–7. doi:10.1080/07391102.2020.1784795
19. Ortega JT, Serrano ML, Jastrzebska B. Class A G Protein-Coupled Receptor Antagonist Famotidine as a Therapeutic Alternative against SARS-CoV2: An In Silico Analysis. *Biomolecules*. 2020;10(6):954. doi:10.3390/biom10060954

20. Freedberg DE, Conigliaro J, Sobieszczyk ME, et al. Famotidine Use is Associated with Improved Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Propensity Score Matched Retrospective Cohort Study. *medRxiv*. enero 2020:2020.05.01.20086694. doi:10.1101/2020.05.01.20086694

21. Janowitz T, Gablenz E, Pattinson D, et al. Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalised patients: a case series. *Gut*. junio 2020:gutjnl-2020-321852. doi:10.1136/gutjnl-2020-321852

22. Hogan RB, Hogan RB, Cannon T, et al. Dual-Histamine Blockade with Cetirizine - Famotidine Reduces Pulmonary Symptoms in COVID-19 Patients. *medRxiv*. enero 2020:2020.06.30.20137752. doi:10.1101/2020.06.30.20137752

23. Cheung KS, Hung IF, Leung WK. Association between famotidine use and COVID-19 severity in Hong Kong: a territory-wide study. *Gastroenterology*. julio 2020. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.098

24. Health N. Multi-site Adaptive Trials Using Hydroxychloroquine for COVID-19 (NCT04370262). *clinicaltrials.gov*. 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04370262>.

## ELABORACIÓN

**Dra. Carla Fernández Salazar.** Especialista en Gastroenterología, docente del Postgrado de Gastroenterología PUCE, **Dr. Felipe Moreno-Piedrahita Hernández.** Especialista en Medicina Familiar, Evaluación de Tecnologías Sanitarias, docente de la Facultad de Medicina de la PUCE.

## REVISIÓN

**Julio Salazar Buenaño.** Especialista en Medicina Familiar, **Ruth Jimbo.** Especialista en Medicina Familiar y Evaluación de tecnologías sanitarias y economía de la salud.

## CONTACTO

**Dra. Carla Fernández Salazar**  
**mcfernandez@puce.edu.ec**  
**+59398332510**