

Famotidina en el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19. Revisión sistemática y metaanálisis

Famotidine in the treatment of hospitalized patients with COVID-19. Systematic review and meta-analysis

John S. Paisig Rosas^{1,a} y Alex N. Castañeda Saboga^{1,b}

¹Universidad Privada Antenor Orrego.

^a<https://orcid.org/0000-0001-9345-2644>

^b<https://orcid.org/0000-0002-5182-2640>

Financiamiento: La presente investigación se realizó con recursos propios.

Recibido: 15 de junio de 2022 (tercera versión: 5 de diciembre de 2023). Aceptado: 14 de diciembre de 2023

Resumen

Introducción: El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), de alta morbilidad y mortalidad, carece a la fecha de preparar esta revisión, de una terapia específica altamente eficaz. Famotidina se ha postulado como una opción terapéutica viable, basado en trabajos de cohorte retrospectiva y modelos computacionales guiados por inteligencia artificial. **Objetivo:** Recopilar la mejor evidencia científica disponible para determinar la efectividad y eficacia de famotidina en el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19, para reducir el riesgo de progresión de la enfermedad, intubación, muerte y tiempo de estancia hospitalaria. **Material y Métodos:** Se realizó una búsqueda en PubMed, EBSCO, Scopus, Web of Science y Cochrane Central, de artículos originales que reporten las variables de interés asociadas al uso de famotidina en pacientes hospitalizados con COVID-19. Los investigadores independientemente evaluaron y seleccionaron los estudios, se extrajeron los datos expuestos para las asociaciones de interés y se procesaron con el software Revman 5.3. **Resultados:** En la búsqueda se obtuvo un total de 126 artículos potenciales para la revisión, de los cuales 14 fueron seleccionados para el análisis. En el metaanálisis se incluyeron un total de 47.044 pacientes, de los cuales 6.647 fueron los usuarios de famotidina. El riesgo de intubación se vio reducido en el grupo no expuesto a famotidina, aunque sin significancia estadística, (RR 1.43 IC95% 0.42-4.83), en cuanto a la mortalidad no se evidenció reducción significativa en el grupo de famotidina (RR 0.95 IC 95% 0.70-1.29). Se observó reducción en el tiempo de estancia hospitalaria (DM -1.60 -2.89, -0.31) y finalmente se mostró que no hay presencia de asociación entre el uso de famotidina y el desenlace compuesto de reducción del riesgo de ingreso a UCI, intubación y

Abstract

Background: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), with high morbidity and mortality, lacks, at the time of preparing this review, a highly effective specific therapy. Famotidine has been postulated as a viable therapeutic option, based on retrospective cohort investigations and computational models guided by artificial intelligence. **Aim:** The objective of this study was to compile the best scientific evidence available to determine the effectiveness and efficacy of famotidine in the treatment of hospitalized patients with COVID-19, to reduce the risk of disease progression, intubation, death, and time to hospital stay. **Methods:** A search was carried out in PubMed, EBSCO, Scopus, Web of Science, and Central Cochrane, for original articles that report the variables of interest associated with the use of famotidine in hospitalized patients with COVID-19. The investigators independently evaluated and selected the studies, the exposed data for the associations of interest were extracted and processed with Revman 5.3 software. **Results:** The search yielded a total of 126 potential articles for the review, of which 14 were selected for analysis. A total of 47,044 patients were included in the meta-analysis of which 6,647 were famotidine users. The risk of intubation was reduced in the group not exposed to famotidine, although without statistical significance (RR 1.43 IC95% 0.42 - 4.83), regarding mortality there was no significant reduction in the famotidine group (RR 0.95 IC 95 % 0.70-1.29). A reduction in the length of hospital stay was observed (MD -1.60 -2.89, -0.31) and finally it was shown that there is no association between the use of famotidine and the composite outcome of reduced risk of ICU admission, intubation and death. (RR 1.03 95% CI 0.46-2.34). **Conclusion:** Famotidine does not

Correspondencia a:

John S. Paisig Rosas
jpaisigr1@upao.edu.pe

muerte (RR 1,03 IC 95% 0,46-2,34). **Conclusión:** Famotidina no presenta efectividad ni eficacia en la reducción de riesgo de intubación o ingreso a UCI ni de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19. La eficacia en la reducción de la estancia hospitalaria no es consistente y se necesitan más ensayos clínicos con buena calidad metodológica para definirla.

Palabras clave: famotidina; SARS-CoV-2; intubación endotraqueal; enfermedad severa; mortalidad. (MeSH).

show effectiveness or efficacy in reducing the risk of intubation or ICU admission or mortality in patients hospitalized for COVID-19. The efficacy in reducing hospital stay is not consistent and more clinical trials with good methodological quality are needed to define it.

Keywords: famotidine; SARS-CoV-2; endotracheal intubation; severe disease; mortality (MeSH).

Introducción

En diciembre de 2019 se descubrió un nuevo tipo de β -coronavirus, precedido por el informe de una nueva neumonía viral de causa desconocida en Wuhan, China, el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), que causa la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)¹. El virus se puede transmitir fácilmente de persona a persona debido a su fuerte patogenicidad y es notable como, a pesar de sus tasas de mortalidad notificadas entre el < 1 y 27%, dependientes de factores como edad, sexo, comorbilidades y ubicación geográfica, al no contar con un tratamiento preventivo o terapéutico aprobado, el impacto sobre las vidas humanas es abrumador².

Parte de la investigación en el tratamiento actual contra el SARS-CoV-2 se ha centrado en la reutilización de fármacos, tales como el remdesivir, favipiravir, ribavirina, y otros que han mostrado evidencia de efecto antiviral^{3,4}. Recientemente, famotidina se ha postulado como una opción terapéutica viable, basado en trabajos de cohorte retrospectiva y modelos computacionales guiados por inteligencia artificial. Famotidina (PEPCID®) es un bloqueador del receptor de histamina-2, fármaco ya aprobado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y úlceras gástricas⁵.

Los bloqueadores del receptor H2 como famotidina o cimetidina también tienen un efecto modulador en la inmunidad innata y adaptativa, tras interferir con los efectos de la histamina en una variedad de leucocitos, invirtiendo la inmunosupresión mediada por histamina mediante la estimulación de células T y B⁶. Los efectos antivirales que se le atribuyen se han demostrado en estudios pequeños en pacientes con virus herpes simplex (VHS) e infección por herpes zoster; incluso cimetidina pudo suprimir la replicación del VIH *in vitro*⁷.

Los resultados de distintos estudios indican que el tratamiento con famotidina puede reducir la morbilidad y mortalidad asociada a COVID-19 como es evidenciado en la cohorte presentada por Freedberg y cols., donde tuvieron una reducción estadísticamente significativa del riesgo de muerte e intubación^{8,9}. En contraste con otros, que indican que el tratamiento con famotidina no supone un beneficio clínico como los realizados por Shoaibi o Fan^{10,11}.

La particularidad de famotidina es que no solo es un antagonista H2 si no también un agonista inverso. La aparente efectividad clínica de famotidina puede ser explicada por su antagonismo o agonismo inverso de la señalización de histamina y por su activación sesgada por arrestina. Famotidina proporcionó protección contra la mortalidad por COVID-19, mientras que ni cimetidina ni los inhibidores de bomba de

protones fueron igualmente protectores, esto sugiere que los efectos beneficiosos de famotidina no están relacionados con la actividad conocida del fármaco¹².

Originalmente, se postuló que el mecanismo de acción se debía a la inhibición directa de alguna de las proteasas del SARS-CoV-2 como la proteasa similar a papaína (PLpro); sin embargo, al comparar los sustratos ubiquitina y el gen 15 estimulado por interferón (ISG15) resultantes de la escisión del extremo C-terminal de una secuencia consenso, se observó que no se reducía significativamente la cantidad de ISG15 tras la administración de 1-100 μ M de famotidina. De igual manera, se ha descartado su unión a la proteasa principal (Mpro)^{13,14}.

El estudio de Malone y cols., determinó también mediante un ensayo basado en células Vero E6, que famotidina no inhibe directamente la infección por SARS-CoV-2. La regulación de los receptores sigma -1 y sigma -2 tienen efectos antivirales, y puesto que los receptores sigma e histamina comparten ligandos en común, era lógico suponer que este mecanismo podría explicar los resultados clínicos a favor de famotidina; no obstante, en los estudios de competición de radio ligandos famotidina a dosis de 10 μ M no mostró desplazamiento detectable alguno para los receptores sigma -1 o -2, por lo que es probable que su unión sea insignificante a concentraciones fisiológicamente relevantes.¹²

Otra explicación es que famotidina puede mitigar los efectos de la sensibilidad de neutrófilos a la activación produciendo trampas extracelulares¹⁵. El estado protrombótico ya es conocido en los casos de COVID-19 y en las autopsias se evidencia gran número de neutrófilos en los trombos microvasculares; esta activación excesiva está presente en casos graves y críticos¹⁶.

Hogan y cols., llevaron a cabo un estudio donde relacionaba la mejoría clínica en pacientes con COVID-19 con el tratamiento de cetirizina y famotidina; debido a su acción sobre los receptores de histamina 1 y 2 podrían disminuir el impacto de la tormenta de citocinas mediada por histamina, causante del daño pulmonar en estos pacientes. La cohorte se realizó en pacientes hospitalizados con grado moderado y grave de la enfermedad y se observó que la combinación de fármacos mostró reducciones beneficiosas en la mortalidad de los pacientes hospitalizados y la progresión de los síntomas en comparación con los informes publicados de pacientes hospitalizados con COVID-19^{17,18}.

Si bien la mayoría de los estudios con famotidina se dirigen al tratamiento de pacientes hospitalizados, en una serie de casos presentada por Janowitz y cols., de 10 pacientes con tratamiento ambulatorio con famotidina en dosis entre 60 y 240 mg al día, cuando se analizaron los

cambios de la puntuación total de síntomas normalizados en todos los pacientes, no se encontró diferencias significativas para el día antes de comenzar con famotidina en comparación con el día en que se inició la famotidina, pero se informó una mejora significativa en los síntomas a las 24 o 48 horas. Estos pacientes continuaron mejorando y casi se normalizaron a los niveles previos a la enfermedad 14 días después del primer uso de famotidina¹⁹.

Freedberg y cols., analizaron, mediante una cohorte retrospectiva, la exposición a famotidina independientemente de la dosis, vía o tiempo de administración, definiendo como resultado primario la muerte o intubación endotraqueal a los 30 días de hospitalización. Un total de 1.620 pacientes con COVID-19 fueron evaluados; 84 pacientes con puntaje de propensión emparejados recibieron famotidina durante la hospitalización observándose una reducción estadísticamente significativa del riesgo de muerte o intubación (índice de riesgo ajustado (aHR) 0,42, IC del 95%: 0,21 a 0,85) y también un riesgo reducido de muerte solo (aHR 0,30, IC del 95%: 0,11 a 0,80)⁸.

Mather y cols., realizaron un estudio retrospectivo observacional donde el desenlace primario era la mortalidad o necesidad de ventilador mecánico en pacientes hospitalizados por COVID-19. De los 878 pacientes en el análisis, 83 (9,5%) recibieron famotidina. Muerte hospitalaria, intubación y la combinación de ambos fue de 12 (14,5%), 18 (21,7%) y 6 (7,2%), respectivamente para este grupo comparado con 179 (26,0%), 221 (32,1%) y 95 (13,8%) en el grupo sin famotidina. Famotidina se asoció a un descenso en el riesgo de muerte hospitalaria (OR 0,37, IC 95% 0,16-0,86, $p = 0,021$) y la combinación de muerte o intubación (OR 0,47, IC 95% 0,23-0,96, $p = 0,040$)²⁰.

Kow y cols., en una carta al editor decidieron realizar un metaanálisis en base a la creciente fama de famotidina como un fármaco para el tratamiento de COVID-19²¹. Se basaron en el artículo publicado por Ghosh donde se discute la actividad de regulación en la respuesta inmune adaptativa²². El resultado del metaanálisis de dos estudios reveló asociación no significativa entre famotidina y el riesgo de progresión de la enfermedad (OR 0,85, IC 95% 0,27-2,63). Sin embargo, es un metaanálisis pequeño y carece de poder adecuado para generalizar una conclusión²¹.

La gran expectativa sobre este fármaco llevó a los investigadores a realizar ensayos clínicos aleatorizados, entre ellos uno doble ciego que involucra grandes dosis de famotidina intravenosa en comparación con hidroxiquina o remdesivir (NCT04370262)²³, aunque al momento de la búsqueda solo se han reportado los resultados de mortalidad. Otros ensayos clínicos con altas dosis de famotidina también se están realizando en países como Bangladesh (NCT04504240) e Irán^{24,25}.

Debido a la diferencia de resultados obtenidos de distintas investigaciones y la propuesta actual de ensayos

clínicos aleatorizados en base a famotidina, este estudio tiene el propósito de recopilar y exponer la evidencia necesaria que podría posicionar a famotidina como un tratamiento viable para pacientes con COVID-19, reduciendo el riesgo de progresión de la enfermedad y mortalidad.

Material y Método

Búsqueda de estudios

El registro de esta investigación se encuentra disponible en PROSPERO: **CRD42022335861**. Se ejecutó la búsqueda hasta febrero de 2023 según los siguientes términos: “famotidina”, “COVID-19”, “Intubación”, “Enfermedad severa” y “Mortalidad”; en las siguientes bases de datos: PubMed, Cochrane, EBSCO, Web of Science y SCOPUS durante un periodo de 10 días. Dos investigadores individuales se encargaron del proceso de selección y revisión. Con el total de publicaciones, se descartó duplicados y se revisaron el título y resumen; los estudios restantes posteriormente se revisaron en texto completo, y se excluyeron los estudios que no cumplieran con los criterios de selección; así se obtuvo el número final de artículos, de los que se extrajeron los datos para la revisión sistemática y metaanálisis.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Artículos observacionales y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), que evaluaran la efectividad y eficacia respectivamente, del uso de famotidina en pacientes hospitalizados, con al menos uno de los siguientes desenlaces: mortalidad, necesidad de UCI o intubación y duración de la estancia hospitalaria.
- Estudios sobre una población mayor a 18 años o calificado como adulto, con diagnóstico de COVID-19 mediante una prueba diagnóstica reportada en el estudio.

Criterios de exclusión

- Resúmenes, cartas al editor, revisiones sistemáticas y metaanálisis.
- Estudios en población pediátrica.
- Estudios sin concluir o sin resultados publicados.
- Estudios no disponibles en inglés o español.

Calidad de los estudios

Cada estudio seleccionado fue revisado usando la Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para la evaluación de la calidad metodológica. Para los ECAs, se utilizó la herramienta de Risk of Bias 2 (RoB2) para la evaluación de riesgo de sesgo, analizando seis dominios y calificándolos como “bajo riesgo”, “alto riesgo” o “riesgo poco claro”^{26,27}.

Análisis de datos

Los datos extraídos de los artículos fueron expuestos como razón de momios (OR), riesgo relativo (RR), diferencia de medias (DM) o diferencia de medias estandarizada (DME), teniendo un intervalo de confianza al 95% aplicado en variables continuas o dicotómicas según correspondiera. La incidencia al ser relativamente baja en casos graves, intubación y muerte por COVID-19 los HR se consideraron RR y los OR se convirtieron estadísticamente en RR.

Se agrupó a los estudios seleccionados en subgrupos según fueran de población similar, con la finalidad de reducir la heterogeneidad. La heterogeneidad de los estudios se evaluó mediante la estadística I² y el Q-Test. Los valores de Q-Test $p \leq 0,1$, y el I² mayores a 30%, se

consideraron heterogéneos. Se empleó el modelo de efectos aleatorios mediante el método de Mantel-Haenszel. El *funnel plot* se empleó para evaluar el sesgo de publicación, y se determinó el impacto de cada estudio mediante un análisis de sensibilidad. Los datos fueron procesados con el software RevMan 5.3.

Resultados

La selección de artículos fue guiada con el diagrama de flujo PRISMA (Figura 1). La búsqueda bibliográfica avanzada fue realizada con el algoritmo adaptado para las bases de datos de PubMed, SCOPUS, Web of Science, Cochrane, EBSCO y literatura gris; donde se obtuvo un total de 126 artículos. Tras el tamizaje y la revisión de cada artículo, solo 14 respondían a la pregunta PICO y cumplían los criterios de selección para esta revisión. Nueve estudios fueron cohortes y cinco ECAs (Tabla 1).

Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Los ECAs fueron evaluados empleando el RoB2, donde se observó, en su mayoría, un bajo riesgo de sesgo, siendo el principal problema los cegamientos (Figura 2 A y B). Los estudios observacionales se evaluaron con la escala Newcastle-Ottawa para la calidad metodológica, las puntuaciones de los nueve estudios fueron ≥ 6 , lo que sugirió una calidad moderada o alta para los estudios incluidos (Tabla 2).

Riesgo compuesto de ingreso a UCI, intubación y muerte en pacientes hospitalizados con COVID-19

Ver Figura 3.

Riesgo de intubación en pacientes con COVID-19

Tres estudios reportaron el resultado de riesgo de intubación en sus pacientes. El análisis demostró un RR en los estudios observacionales de 1,81 (IC 95% 0,35-9,43 $p = 0,48$) y en el análisis global incluyendo el ECA se evidenció un beneficio para el grupo no expuesto a famotidina, aunque sin significancia estadística, obteniendo un RR agrupado de 1.43 (IC95% 0,42-4,83 $p = 0,56$), se empleó un modelo de efectos aleatorios, el I² = 97% $p = 0,001$ (Figura 4).

Estancia hospitalaria en pacientes con COVID-19 tratados con famotidina

El análisis de tres ECAs demostró que el uso de famotidina redujo la estancia hospitalaria DM -1,60 (IC 95% -2,98, -0,31 $p = 0,01$) I² = 48% (Figura 5).

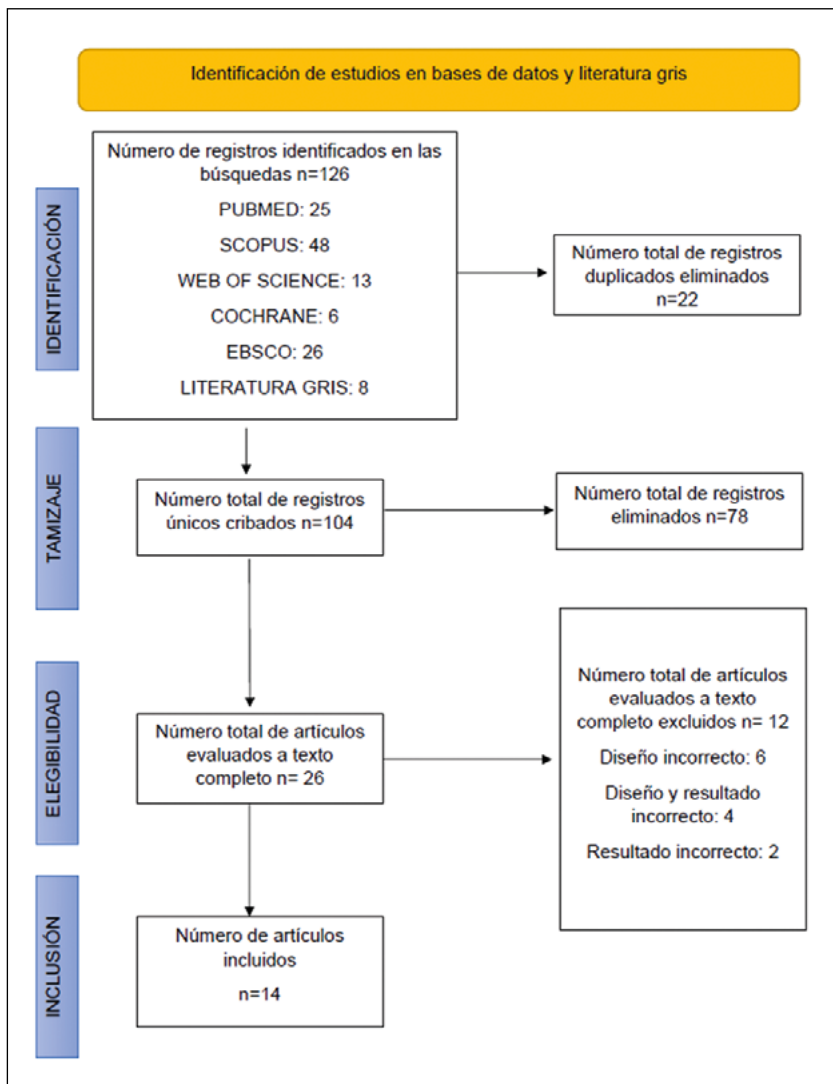


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Autor	Año	Diseño	Muestra	Inter- vención	Control	Vía y dosis de administración	Momento de la administración	Desenlaces	Famotidina	No famotidina	OR/HR/RR (IC 95% P)
Freedberg ⁸	2020	Cohorte retrospectiva	1.620	84	1.536	10, 20 o 40 mg/d E.V	Durante la hospitalización	Asociación de muerte o intubación endotraqueal a los 30 días de la hospi- talización	10% (8)	22% (332)	HR 0,42 (0,21-0,85)
Cheung ⁹	2020	Cohorte retrospectiva	952	23	929	NR	Durante la hospitalización	Enfermedad grave (Complicación crítica, soporte ventilatorio, UCI o Muerte)	NR	NR	OR 1,34 (0,24-6,06) p = 0,72
Shoaibi ¹⁰	2020	Cohorte retrospectiva	26.027	1.623	24.404	20-40 mg V.O o E.V	Durante la hospitalización	A. Muerte B. muerte o servicios intensivos	A. 13,19% (214) B. 20,09% (326)	A. 16,09% (3.923) B. 22,68% (5.534)	RR A. 1,06 (0,86-1,24) p = 0,74 B. 1,00 (0,86-1,16) p = 0,99
Mathe ²⁰	2020	Cohorte retrospectiva	878	83	795	20-40 mg V.O o 20 mg/2 ml E.V	Antes y durante la hospitalización	A. Muerte B. Necesidad de ventila- ción asistida C. asociación de ambos	A. 14,5% (12) B. 21,7% (18) C. 7,2% (6)	A. 26% (179) B. 32,1% (221) C. 13,8% (95)	HR A. 0,386 (0,202- 0,740) p = 0,004 B. NR C. 0,469 (0,228- 0,965) p = 0,04
Conigliaro ²³	2022	ECA	233	115	118	360 mg/d E.V	Durante la hospitalización	A. Mortalidad a los 30 días	A. 9,6 % (11)	A. 12,7% (15)	NR
Samimagham ²⁴	2022	ECA	20	10	10	160 mg cuatro veces por día	Durante la hospitalización	Estancia hospitalaria	A. 6 ± 3	A. 9 ± 4	P = 0,04
Pahwani ²⁸	2022	ECA	178	89	89	40 mg V.O	Durante la hospitalización	A. Necesidad de ventila- ción mecánica B. Necesidad de UCI C. Muerte	A. 23,5% (21) B. 20,2% (18) C. 8,9% (8)	A. 26,9% (24) B. 22,4% (20) C. 10,11% (9)	NR
Yeramaneni ²⁹	2021	Cohorte retrospectiva	7.158	1.127	6.031	Mediana de 160 mg (80-360 mg) en total, Vía NR.	Durante la hospitalización	A. Mortalidad por todas las causas a los 30 días de la hospitalización B. Intubación	A. 18,2% (205) B. 8,5% (96)	A. 8% (482) B. 2,1 % (124)	OR A. 1,59 (0,94-2,71) B. NR
Zhou ³⁰	2021	Cohorte retrospectiva	4.445	519	3.926	NR	Durante la hospitalización	Asociación de necesidad de UCI, intubación y mortalidad	13,9% (72)	3,6% (140)	HR 1,81 (1,35 - 2,43) p < 0,0001
Siraj ³¹	2022	Cohorte retrospectiva	1000	711	289	NR	Durante la hospitalización	Mortalidad	25,7 % (183)	42,2 % (122)	NR
Mura ³²	2021	Cohorte retrospectiva	1.126	563	563	NR	Durante la hospitalización	Mortalidad	28% (161)	35% (199)	RR 0,80 (0,68-0,96)
Kuno ³³	2022	Cohorte retrospectiva	3.132	1.566	1.566	NR	Durante la hospitalización	Mortalidad	28,3% (443)	28,2 % (441)	OR 1,0 (0,86-1,17)
I-SPY ³⁴	2023	ECA	67	30	37	80 mg/d	Durante la hospitalización	A. Mortalidad a los 60 días B. Muerte o ventilación mecánica a los 60 días	A. 40 % (12) B. 40 % (12)	A. 22 % (8) B. 37 % (12)	HR A. 1,67 (0,79-3,58) B. 1,09 (0,53-2,22)
Mohiuddin ³⁵	2022	ECA	208	104	104	< 60 Kg: 40 mg/d > 60 kg: 60 mg/d V.O	Durante la hospitalización	A. Muerte B. Estancia hospitalaria	A. 25 % (26) B. 11,73 ± 6d	A. 30 % (31) B. 14,3 ± 7,6d	A. 0,84 (0,54-1,31) B. p = 0,013

NR: no reportado, HR: hazard ratio, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, E.V: endovenoso, V.O: vía oral, d : días.

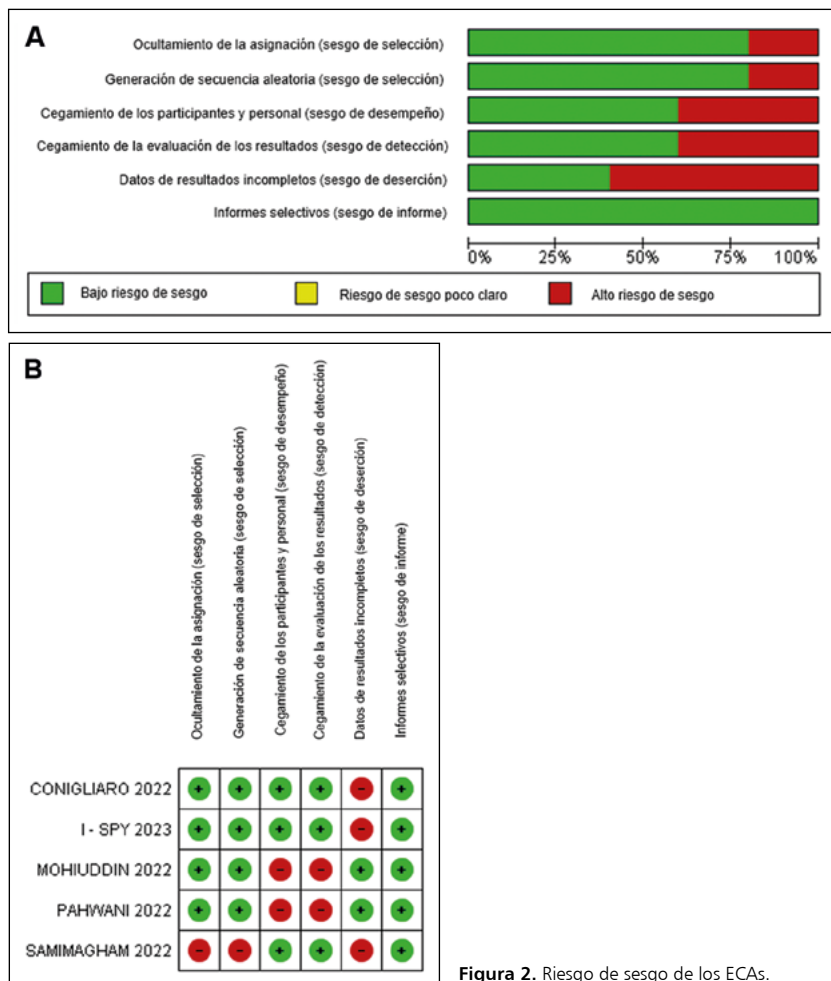


Figura 2. Riesgo de sesgo de los ECAs.

Mortalidad de pacientes hospitalizados con COVID-19 tratados con famotidina

Diez estudios expusieron el resultado de mortalidad individualmente, el análisis evidenció que famotidina no tiene efecto sobre la mortalidad de los pacientes hospitalizados por COVID-19, teniendo un RR de 0,95 (IC 95% 0,70-1,29 $p = 0,75$). El análisis agrupado de los seis estudios observacionales y los 4 ECAs demostraron RR similares al global, 0,93 (IC 95% 0,64-1,36 $p = 0,70$) y 0,97 (IC 95% 0,67-1,40 $p = 0,87$), respectivamente. (Figura 6).

Análisis de sensibilidad

Se realizó la exclusión de cada artículo y se calculó la heterogeneidad y el tamaño del efecto, encontrándose una fluctuación para el RR agrupado de los resultados de mortalidad y el resultado compuesto entre 0.82 y 1.01 con el límite inferior del IC al 95% constantemente menor a 1 y el límite superior mayor a 1. La significancia estadística fue constante con un valor de $p > 0,05$, sugiriendo estabilidad en los datos del metaanálisis. Al procesar los datos con un modelo de efectos fijos el RR obtenido es de 0,99 y no difiere en gran manera con el resultado obtenido por efectos aleatorios. El *funnel plot* generado por RevMan5.3 es simétrico, siendo indicativo de que no hay presencia de sesgo de publicación (Figura 7).

Tabla 2. Evaluación de calidad metodológica de los estudios observacionales incluidos

Autor	Año	Representatividad de la cohorte expuesta	Selección de la cohorte no expuesta	Determinación de la exposición	El resultado estuvo presente desde el inicio	Comparabilidad Control del estudio para el factor más importante y otros	Evaluación del resultado	Resultado Seguimiento suficiente	Adecuación del seguimiento	Puntuación total
Shoabi ⁸	2020	★	★	★	-	★★	★	★	★	8
Freedberg ⁹	2020	★	★	★	-	★★	-	★	★	7
Cheung ¹¹	2020	★	★	★	-	★★	★	-	★	7
Mather ²⁰	2020	-	★	★	-	★★	-	★	★	6
Yeramaneni ²⁹	2021	★	★	★	-	★★	★	-	★	7
Zhou ³⁰	2021	★	★	★	-	★★	-	★	★	7
Siraj ³¹	2022	★	★	★	-	★★	★	-	-	6
Mura ³²	2021	★	★	★	-	★★	★	★	★	8
Kuno ³³	2022	★	★	★	-	★★	★	★	★	8

> 7 estrellas: calidad alta, > 4 estrellas: calidad moderada, < 4 estrellas: calidad baja.

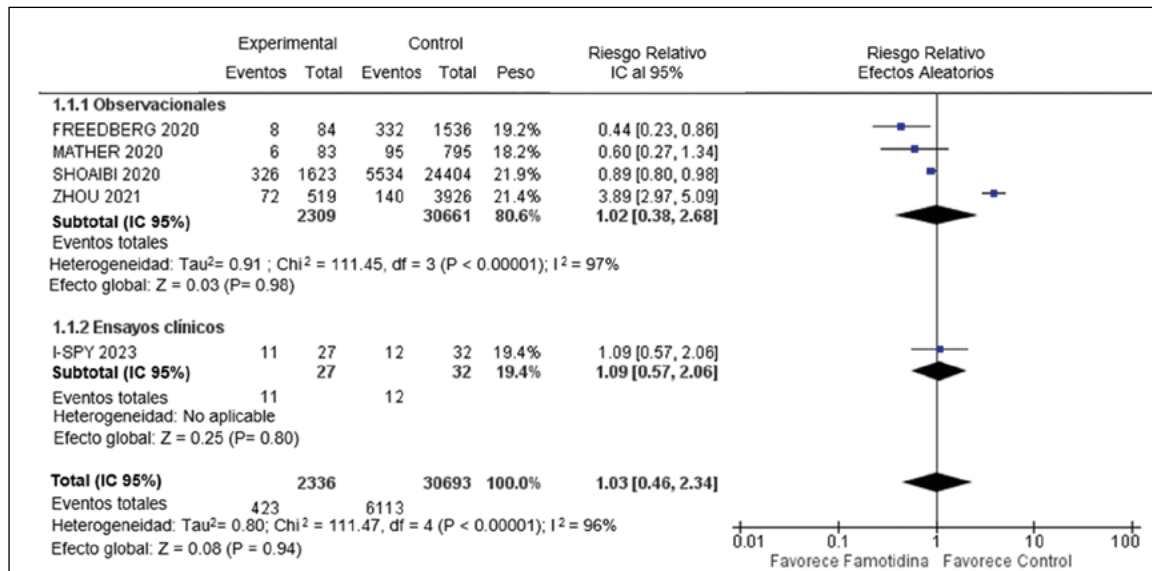


Figura 3. Asociación entre famotidina y el riesgo compuesto de ingreso a UCI, intubación o muerte en pacientes hospitalizados con COVID-19.

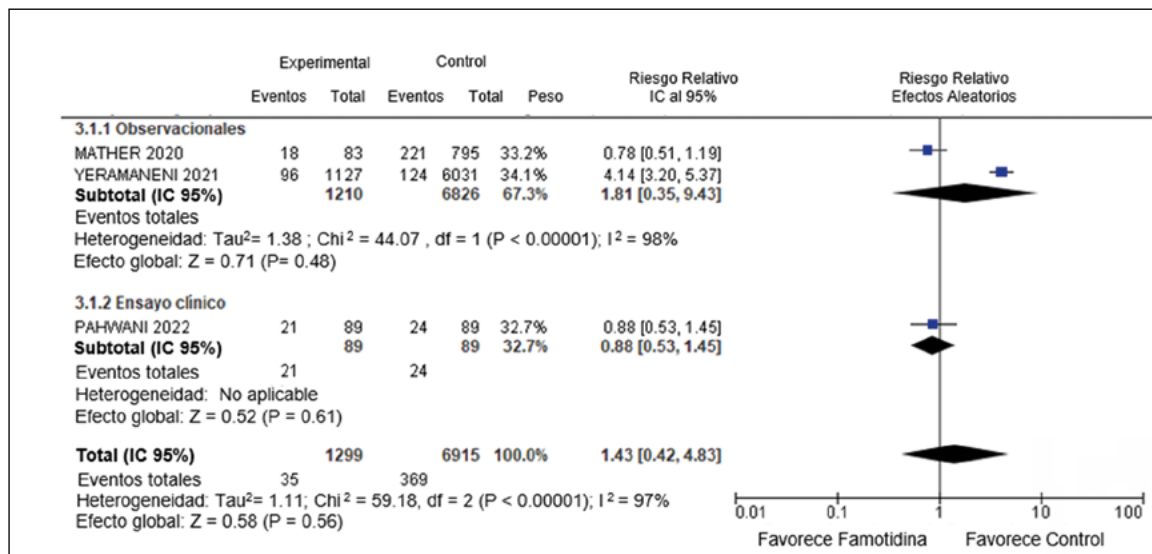


Figura 4. Asociación entre el uso de famotidina y riesgo de intubación en pacientes hospitalizados con COVID-19.

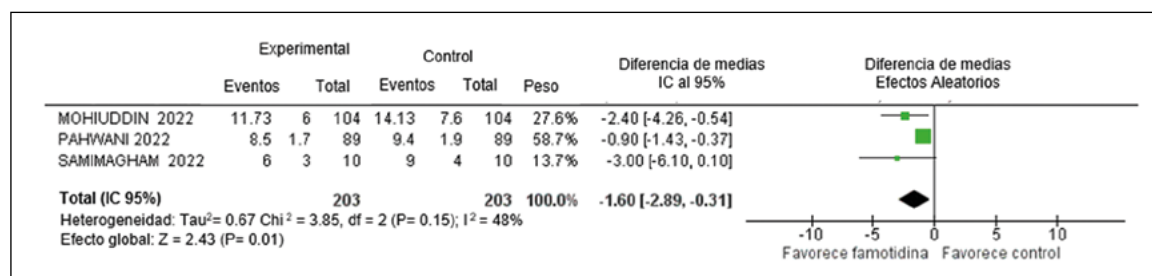


Figura 5. Asociación entre el uso de famotidina y estancia hospitalaria en pacientes con COVID-19.

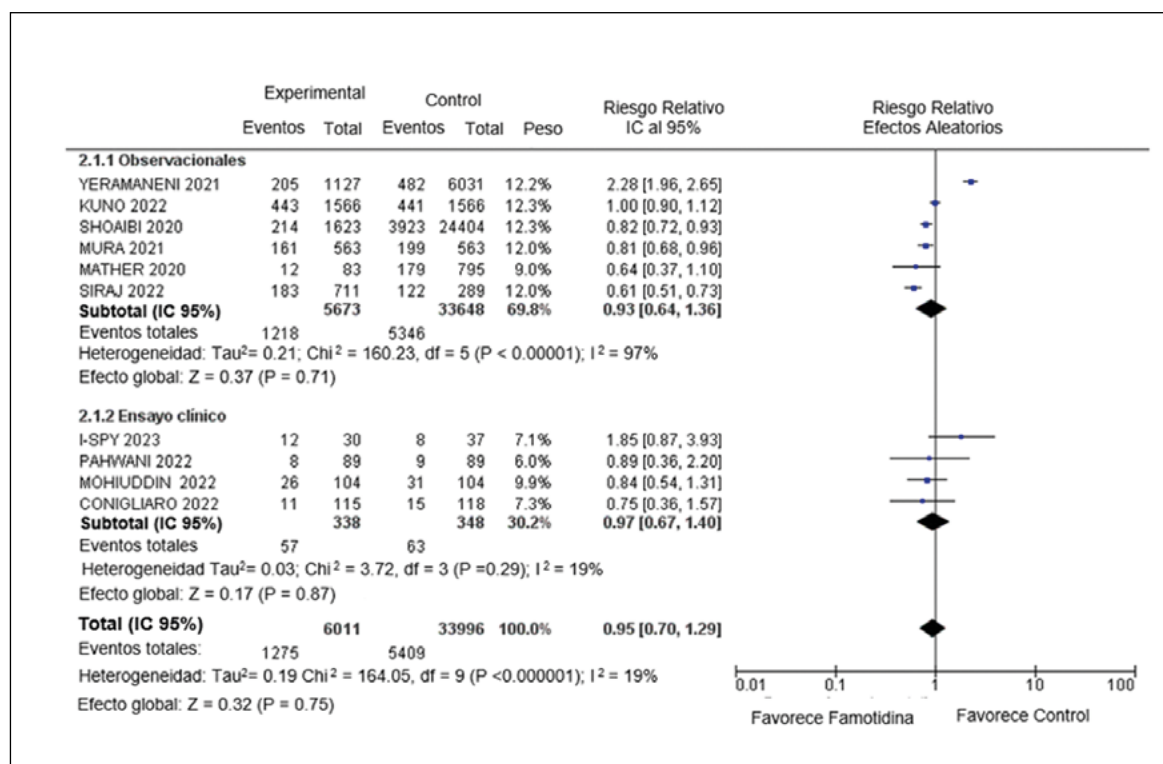


Figura 6. Asociación entre el uso de famotidina y mortalidad en pacientes con COVID-19.

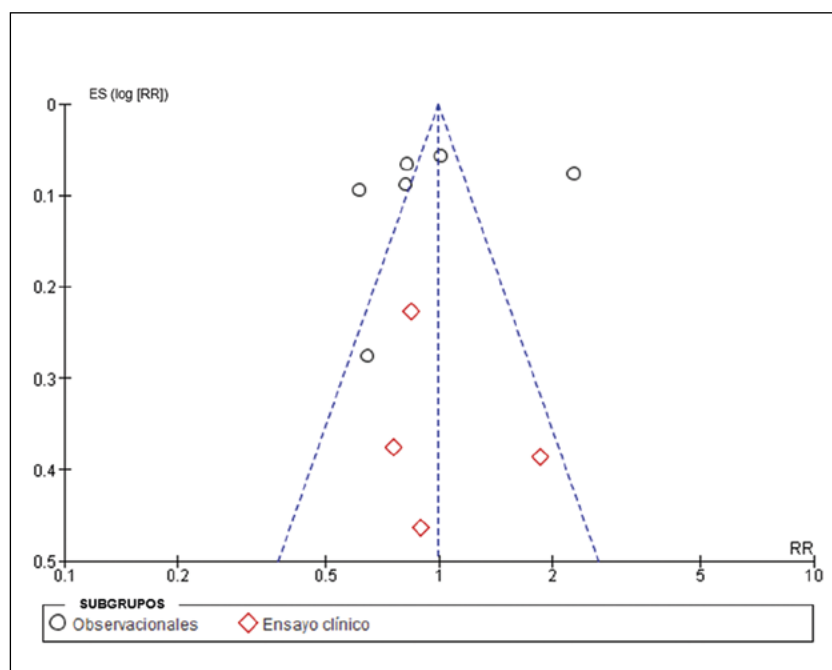


Figura 7. Funnel plot de los estudios incluidos en el análisis de mortalidad.

Discusión

Este estudio evaluó el impacto terapéutico de famotidina en el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19, ya que desde el inicio de la pandemia distintos modelos computacionales guiados por inteligencia artificial propusieron a famotidina como un candidato viable en el marco de reutilización de fármacos con cierto efecto antiviral. El interés por esta nueva alternativa orientó distintos estudios que han sido incluidos en nuestro análisis para evaluar un efecto clínico real en los pacientes con COVID-19.

Cuando se realizó el análisis del desenlace compuesto de los estudios observacionales, el ECA incluido el RR combinado fue de 1,03 (IC 95% 0,46-2,34 $p = 0,91$), sugiriendo la inexistente asociación entre el uso de famotidina y la reducción del riesgo del resultado compuesto de progresión a enfermedad grave, intubación o necesidad de UCI y muerte en pacientes hospitalizados con COVID-19 con un efecto estadísticamente no significativo.

A diferencia de un metaanálisis elaborado por Sun y cols.³⁶, en nuestro estudio se incluyó el trabajo de Zhou³⁰, aplicado sobre la misma población que el de Cheung⁹, pero

con un tiempo y muestra mayor, por lo que se consideró como más representativo para el análisis, ya que de analizar ambos estudios podría incurrirse en una superposición de pacientes y tener duplicados en la muestra como fue el caso del metaanálisis guiado por Kamal³⁷; sin embargo, el resultado no diferiría radicalmente del original teniendo un RR de 1,02 (IC 95% 0,41-2,52 $p = 0,96$) para el desenlace compuesto de gravedad, intubación o mortalidad.

Los informes incluidos en el análisis del desenlace compuesto para pacientes con COVID-19 fueron variados. Freedberg y Mather^{8,20} informaron que famotidina se asoció con una tasa reducida de mortalidad y necesidad de ventilación asistida y mortalidad o intubación a los 30 días HZ 0,469 (IC 95% 0,228-0,965) y 0,42 (IC 95% 0,21-0,85), respectivamente. No obstante, la cohorte expuesta al tratamiento es muy pequeña en relación a los no expuestos.

Por otro lado, el informe de Zhou³⁰, demostró incluso un mayor riesgo en el resultado compuesto de ingreso a UCI, intubación y mortalidad HR: 1.84 (IC 95% 1,16-2,92) para los pacientes tratados con famotidina, al igual que en el estudio I-SPY³⁴, siendo incluso suspendida debido al daño potencial, con un HR posterior medio de 1,67 (IC 95% 0,79- 3,58).

En el análisis de riesgo de intubación con el uso de famotidina, obtuvimos un resultado similar al planteado por Yeramanehi y cols.²⁹, en su cohorte, quien no asoció el uso de famotidina con un riesgo reducido de intubación a diferencia de Mather y Pahwani^{20,28}, quienes reportaron una asociación positiva entre famotidina y la disminución del riesgo de intubación teniendo 21,7 y 23,5% de casos en los usuarios de famotidina contra 32,1 y 26,9%, respectivamente, de casos en los no usuarios. Sin embargo, estos estudios fueron realizados en un solo centro, con un tamaño de muestra pequeño en la cohorte expuesta y no hubo ajuste para el uso de medicamentos que se administraron concomitantemente como corticosteroides, hidroxiclороquina y azitromicina. En el caso de Pahwani²⁸ no se reportó cegamiento en ninguna de sus fases, pudiendo incurrir en un sesgo importante.

Se evaluó también el tiempo de estancia hospitalaria, en el que Samimagham, Pahwani y Mohiuddin^{24,28,35} evidenciaron una reducción significativa en los días de hospitalización para los pacientes tratados con famotidina. No obstante, la calidad y cantidad de los estudios incluidos no nos permite determinar esta asociación como un resultado confiable, siendo necesario la evaluación posterior con estudios con mayor escala y un diseño sólido.

Por último, el análisis del desenlace de mortalidad incluyó a diez estudios y no se reveló un beneficio para el uso de famotidina. Los resultados de los estudios observacionales concuerdan con el estudio de Shoaibi y Kuno^{10,33}, teniendo una asociación luego del puntaje de propensión de HR de 0,82 (IC 95% 0,72-0,93) y 1,00 (IC

95% 0,90-1,12), respectivamente, evidenciando la nula asociación del uso de famotidina con un riesgo reducido en la mortalidad. En el caso de Yeramanehi y cols.²⁹, el grupo tratado con famotidina tuvo un porcentaje más alto de muertes: 8 frente a 18,2%. Mather, Siraj y Mura^{20,31,32} evidenciaron una reducción de la mortalidad. Sin embargo, se reitera el problema de asociación del efecto con el uso concomitante de otros fármacos y el tamaño reducido de la cohorte expuesta^{8,20,30}.

Los ECAs analizados para el desenlace de mortalidad tampoco evidenciaron una reducción estadísticamente significativa de mortalidad tras el uso de famotidina. Los ECAs analizados en este grupo que expusieron beneficio en la reducción de mortalidad no fueron llevados con un cegamiento adecuado^{23,28}, o fueron terminados anticipadamente²³, conduciendo a un análisis numérico menor a lo esperado en la muestra inicial, incluso a la existencia de información de efectos adversos no contemplados en los resultados de mortalidad. El estudio I-SPY³⁴ determinó la interrupción del tratamiento con famotidina y celecoxib debido a que cumplía con los criterios de suspensión por daño potencial, evidenciando también ninguna mejora en el resultado compuesto de mortalidad o riesgo de ventilación mecánica; al momento de la interrupción se encontró una mortalidad de 40% para el grupo tratado con famotidina y celecoxib frente a 22% para el grupo control.

Los estudios observacionales sobre la población de Hong Kong de Cheung y Zhou^{9,30} no reportaron la dosis administrada de famotidina. El resto de estudios observacionales reportó dosis relativamente bajas, las cuales no fueron estadísticamente significativas en el beneficio de los pacientes con COVID-19. Esto sugiere que la dosis estándar para el tratamiento por enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) que va de 20 a 40 mg por día podría ser insuficiente para generar un beneficio clínico evidente en pacientes con COVID-19. Al tener en cuenta que la eficacia terapéutica alcanzada por un antagonista farmacológico depende de la concentración en estado estacionario que exceda a la mitad de la concentración inhibitoria máxima, Malone y cols.¹², en su estudio mencionan que es posible que una concentración estacionaria efectiva se alcance con una dosis de 40 u 80 mg de famotidina cada 8 horas para asegurar el máximo efecto sobre los receptores H2.

La relación entre las dosis explicaría de alguna manera el beneficio potencial de famotidina en dosis más altas como reportaron Janowitz y cols.¹⁹, con su serie de 10 pacientes con COVID no hospitalizados, donde la dosis fue de 20 a 80 mg cada 8 horas por una mediana de 11 días alcanzando concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 0,5 a 2 μM y concentraciones plasmáticas promedio de aproximadamente 0,15 a 0,7 μM , suponiendo una función renal normal. La puntuación combinada de los síntomas mejoró significativamente

dentro de las 24 horas posteriores al inicio de famotidina y aumentó la saturación de oxígeno periférico. El estudio de Brennan y cols.³⁸, en el que se administró 80 mg cada 8 horas de famotidina, sobre pacientes no hospitalizados con COVID-19 leve o moderado, alcanzó una resolución de síntomas en menor tiempo comparado al grupo control. Esta asociación, sin embargo, ha sido evaluada bajo un contexto ambulatorio y al compararla con los resultados de nuestro estudio es probable que el mayor efecto beneficioso de famotidina se observe con el curso temprano de la enfermedad, tal como lo plantean Cheema y cols.³⁹, en su metaanálisis.

En resumen, el efecto de famotidina no tuvo asociación en el resultado agrupado de reducción del riesgo de progresión a enfermedad grave, muerte e intubación o ingreso a UCI. El no usar famotidina fue un factor de protección sin significancia estadística en el riesgo de intubación en los pacientes hospitalizados con COVID-19. De la misma manera, no hubo beneficio en la reducción de mortalidad y se observó una reducción del tiempo de estancia hospitalaria en los usuarios de famotidina, No obstante, la calidad y cantidad de estudios es muy escasa para generalizar este resultado. Nuestro análisis se basa principalmente en estudios observacionales con definiciones de resultado distintas, contribuyendo a la heterogeneidad del resultado y en cuanto a los ECAs, la calidad metodológica de los que expusieron un beneficio para famotidina no es la más adecuada. Por lo tanto, a la fecha no existe evidencia científica contundente que respalde la efectividad de famotidina en la reducción de mortalidad, intubación o riesgo de UCI, siendo perti-

nente que no se administre famotidina a un paciente con COVID-19 fuera del contexto de un ECA.

Este estudio está sometido a las limitaciones inherentes de las revisiones sistemáticas, inicialmente al incluir estudios con un tamaño de muestra relativamente pequeño y la heterogeneidad en el análisis general, probablemente mediada por los resultados diferentes de cada artículo. Otra limitación es que el tratamiento hospitalario y el uso concomitante de otros medicamentos también pueden afectar el resultado de la COVID-19 y no se presentó un ajuste para otros medicamentos concomitantes en los estudios incluidos. Por ultimo las estimaciones agrupadas de RR pueden tener diferencias sutiles pero significativas debido al cálculo de indicadores (HR, RR, OR) agregados. A pesar de sus limitaciones, una de las ventajas de nuestro análisis es la incorporación de más artículos observacionales y ensayos clínicos, realizándose un análisis más detallado. En segundo lugar, no hubo sesgo de publicación. El análisis de sensibilidad encontró un resultado sólido para los efectos de famotidina, dándole más sostenibilidad a nuestros resultados.

Conclusiones

Famotidina no presenta eficacia ni efectividad en la reducción de riesgo de intubación o ingreso a UCI ni de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19. La eficacia en la reducción de la estancia hospitalaria no es consistente y se necesitan más ensayos clínicos con buena calidad metodológica para definirla.

Anexos

Términos para la estrategia de búsqueda			
"Famotidine " [MeSH]	" YM-11170 "[MeSH] " MK-208" [MeSH] "YM 11170 " [MeSH]	" YM11170" [MeSH] " MK 208" [MeSH] " Pepcid" [MeSH]	" Famotidine Hydrochloride" [MeSH] " MK208" [MeSH]
"SARS-CoV-2" [MeSH]	"Coronavirus Disease 2019 Virus"[MeSH] "2019 Novel Coronavirus"[MeSH] " 2019 Novel Coronaviruses"[MeSH] " Coronavirus, 2019 Novel"[MeSH] " Novel Coronavirus, 2019"[MeSH] "Wuhan Seafood Market Pneumonia Virus"[MeSH] "SARS-CoV-2 Virus"[MeSH]	"SARS CoV 2 Virus"[MeSH] "SARS-CoV-2 Viruses"[MeSH] " Virus, SARS-CoV-2"[MeSH] " 2019-nCoV"[MeSH] " COVID-19 Virus"[MeSH] " COVID-19 Viruses"[MeSH] "Virus, COVID-19"[MeSH]	" Wuhan Coronavirus"[MeSH] " Coronavirus, Wuhan"[MeSH] " SARS Coronavirus 2"[MeSH] " Coronavirus 2, SARS"[MeSH] " Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2"[MeSH] " wuhan coronavirus "[MeSH]
"Intubation, Intratracheal" [MeSH]	"Intratracheal Intubation"[MeSH] "Intratracheal Intubations"[MeSH] "Intubations, Endotracheal"[MeSH]	"Intubations, Intratracheal"[MeSH] "Intubation, Endotracheal"[MeSH]	"Endotracheal Intubation"[MeSH] "Endotracheal Intubations"[MeSH]
"Critical Illness" [MeSH]	" Critical Illnesses"[MeSH] " Illness, Critical" [MeSH]	"Illnesses, Critical" [MeSH]	" Critically Ill" [MeSH]

"Mortality" [MeSH]	"Mortalities"[MeSH] "Rate, Case Fatality"[MeSH] "Crude Death Rate"[MeSH] "Rate, Crude Death "[MeSH] "Death Rate"[MeSH] "Mortality Rate"[MeSH] "Mortality, Excess"[MeSH] "Decline, Mortality"[MeSH] "Mortality Determinants"[MeSH] "Mortality Determinant"[MeSH] "Differential Mortalities"[MeSH] "Death Rate, Age-Specific"[MeSH]	"Case Fatality Rate"[MeSH] "Rates, Case Fatality"[MeSH] "Crude Death Rates"[MeSH] "Crude Mortality Rate"[MeSH] "Death Rates"[MeSH] "Mortality Rates"[MeSH] "Excess Mortality"[MeSH] "Mortality Declines"[MeSH] "Determinants, Mortality"[MeSH] "Mortality, Differential"[MeSH] "Age-Specific Death Rate"[MeSH] "Rate, Age-Specific Death"[MeSH]	"Case Fatality Rates"[MeSH] "CFR Case Fatality Rate"[MeSH] "Death Rate, Crude"[MeSH] "Crude Mortality Rates"[MeSH] "Rate, Death"[MeSH] "Rate, Mortality"[MeSH] "Excess Mortalities"[MeSH] "Mortality Decline"[MeSH] "Determinant, Mortality"[MeSH] "Differential Mortality"[MeSH] "Age-Specific Death Rates"[MeSH] "Age Specific Death Rate"[MeSH]
--------------------	--	--	---

Estrategia de búsqueda en PubMed

Search: ((Coronavirus Disease 2019 Virus OR SARS-CoV-2 Virus OR SARS CoV 2 Virus OR Virus, SARS-CoV-2 OR 2019-nCoV OR COVID-19 Virus OR COVID 19 Virus OR Virus, COVID-19 OR SARS Coronavirus 2 OR Coronavirus 2, SARS OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) AND (Famotidine OR YM-11170 OR YM 11170 OR YM11170 OR Pepcid OR Famotidine Hydrochloride OR MK-208 OR MK 208 OR MK208)) AND (((Mortality OR Mortalities OR Case Fatality Rate OR Case Fatality Rates OR Rate, Case Fatality OR Rates, Case Fatality OR CFR Case Fatality Rate) OR (Intubation OR Intratracheal Intubation OR Intratracheal Intubations OR Intubations, Intratracheal OR Intubation, Endotracheal OR Endotracheal Intubation OR Endotracheal Intubations OR Intubations, Endotracheal)) OR (Critical Illness OR Critical Illnesses OR Illness, Critical OR Illnesses, Critical OR Critically Ill))

Estrategia de búsqueda en Web of Science

#1 ALL= (Coronavirus Disease 2019 Virus OR SARS-CoV-2 Virus OR SARS CoV 2 Virus OR Virus, SARS-CoV-2 OR 2019-nCoV OR COVID-19 Virus OR COVID 19 Virus OR Virus, COVID-19 OR SARS Coronavirus 2 OR Coronavirus 2, SARS OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)
 #2 ALL= (Famotidine OR YM-11170 OR YM 11170 OR YM11170 OR Pepcid OR Famotidine Hydrochloride OR MK-208 OR MK 208 OR MK208)
 #3 ALL= (Mortality OR Mortalities OR Case Fatality Rate OR Case Fatality Rates OR Rate, Case Fatality OR Rates, Case Fatality OR CFR Case Fatality Rate)
 #4 ALL= (Intubation OR Intratracheal Intubation OR Intratracheal Intubations OR Intubations, Intratracheal OR Intubation, Endotracheal OR Endotracheal Intubation OR Endotracheal Intubations OR Intubations, Endotracheal)
 #5 ALL= (Critical Illness OR Critical Illnesses OR Illness, Critical OR Illnesses, Critical OR Critically Ill)
 #6: #5 OR #4 OR #3
 #7: #6 AND #2 AND #1

Estrategia de búsqueda en EBSCO

Search: ((Coronavirus Disease 2019 Virus OR SARS-CoV-2 Virus OR SARS CoV 2 Virus OR Virus, SARS-CoV-2 OR 2019-nCoV OR COVID-19 Virus OR COVID 19 Virus OR Virus, COVID-19 OR SARS Coronavirus 2 OR Coronavirus 2, SARS OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) AND (Famotidine OR YM-11170 OR YM 11170 OR YM11170 OR Pepcid OR Famotidine Hydrochloride OR MK-208 OR MK 208 OR MK208)) AND (((Mortality OR Mortalities OR Case Fatality Rate OR Case Fatality Rates OR Rate, Case Fatality OR Rates, Case Fatality OR CFR Case Fatality Rate) OR (Intubation OR Intratracheal Intubation OR Intratracheal Intubations OR Intubations, Intratracheal OR Intubation, Endotracheal OR Endotracheal Intubation OR Endotracheal Intubations OR Intubations, Endotracheal)) OR (Critical Illness OR Critical Illnesses OR Illness, Critical OR Illnesses, Critical OR Critically Ill))

Estrategia de búsqueda en SCOPUS

ALL (("Coronavirus Disease 2019 Virus" OR "SARS-CoV-2 Virus" OR "SARS CoV 2 Virus" OR "Virus, SARS-CoV-2" OR "2019-nCoV" OR "COVID-19 Virus" OR "COVID 19 Virus" OR "Virus, COVID-19" OR "SARS Coronavirus 2" OR "Coronavirus 2, SARS" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2") AND ("Famotidine" OR "YM-11170" OR "YM 11170" OR "YM11170" OR "Pepcid" OR "Famotidine Hydrochloride" OR "MK-208" OR "MK 208" OR "MK208") AND ((mortality OR mortalities OR case AND fatality AND rate OR case AND fatality AND rates OR rate, AND case AND fatality OR rates, AND case AND fatality OR cfr AND case AND fatality AND rate) OR (intubation OR intratracheal AND intubation OR intratracheal AND intubations OR intubations, AND intratracheal OR intubation, AND endotracheal OR endotracheal AND intubation OR endotracheal AND intubations OR intubations, AND endotracheal) OR (critical AND illness OR critical AND illnesses OR illness, AND critical OR illnesses, AND critical OR critically AND ill)))

Estrategia de búsqueda COCHRANE

#1 (Coronavirus Disease 2019 Virus OR SARS-CoV-2 Virus OR SARS CoV 2 Virus OR Virus, SARS-CoV-2 OR 2019-nCoV OR COVID-19 Virus OR COVID 19 Virus OR Virus, COVID-19 OR SARS Coronavirus 2 OR Coronavirus 2, SARS OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)
 #2 (Famotidine OR YM-11170 OR YM 11170 OR YM11170 OR Pepcid OR Famotidine Hydrochloride OR MK-208 OR MK 208 OR MK208)
 #3 (Mortality OR Mortalities OR Case Fatality Rate OR Case Fatality Rates OR Rate, Case Fatality OR Rates, Case Fatality OR CFR Case Fatality Rate)
 #4 (Intubation OR Intratracheal Intubation OR Intratracheal Intubations OR Intubations, Intratracheal OR Intubation, Endotracheal OR Endotracheal Intubation OR Endotracheal Intubations OR Intubations, Endotracheal)
 #5 (Critical Illness OR Critical Illnesses OR Illness, Critical OR Illnesses, Critical OR Critically Ill)
 #6 #5 OR #4 OR #3
 #7 #1 AND #2 AND #6

Referencias bibliográficas

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382(8): 727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
- Coronavirus COVID-19 (SARS-CoV-2) | Johns Hopkins ABX Guide [Internet]. [citado 12 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540747/all/Coronavirus_COVID_19_SARS_CoV_2_?refer=true
- Harrison C. Coronavirus puts drug repurposing on the fast track. *Nat Biotechnol*. 2020; 38(4): 379-81. doi: 10.1038/d41587-020-00003-1
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020; 383(19): 1813-26. doi: 10.1056/NEJMoa2007764
- Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang 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): 766-88. doi: 10.1016/j.apsb.2020.02.008
- Rogosnitzky M, Berkowitz E, Jadad AR. No Time to waste: real-world repurposing of generic drugs as a multifaceted strategy against COVID-19. *JMIR Med*. 2020; 1(1): e19583. PMID: 33724265
- 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: 156-66. doi: 10.1016/j.intimp.2019.02.026
- Freedberg DE, Conigliaro J, Wang TC, Tracey KJ, Callahan MV, Abrams JA, et al. Famotidine use is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matched retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2020; 159(3): 1129-1131.e3. <https://academicworks.medicine.hofstra.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=7239&context=publications>
- Cheung KS, Hung IFN, Leung WK. Association between famotidine use and COVID-19 severity in Hong Kong: a territory-wide study. *Gastroenterology*. 2021; 160(5): 1898-9. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.098
- Shoabi A, Fortin SP, Weinstein R, Berlin JA, Ryan P. Comparative effectiveness of famotidine in hospitalized COVID-19 patients. *Am J Gastroenterol*. 2021; 116(4): 692-9. doi: 10.14309/ajg.0000000000001153
- Fan X, Liu Z, Miyata T, Dasarthy S, Rotroff DM, Wu X, et al. Effect of acid suppressants on the risk of COVID-19: a propensity score-matched study using UK Biobank. *Gastroenterology*. 2021; 160(1): 455-8.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2020.09.028
- Malone RW, Tisdall P, Fremont-Smith P, Liu Y, Huang XP, White KM, et al. COVID-19: famotidine, histamine, mast cells, and mechanisms. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 633680. doi: 10.3389/fphar.2021.633680
- Yuan S, Gao X, Tang K, Cai JP, Hu M, Luo P, et al. Targeting papain-like protease for broad-spectrum coronavirus inhibition. *Protein Cell*. 2022; 13(12): 940-53. doi: 10.1007/s13238-022-00909-3
- Loffredo M, Lucero H, Chen DY, O'Connell A, Bergqvist S, Munawar A, et al. The in-vitro effect of famotidine on SARS-CoV-2 proteases and virus replication. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 5433. doi: 10.1038/s41598-021-84782-w
- Radermecker C, Detrembleur N, Guiot J, Cavalier E, Henket M, d'Emal C, et al. Neutrophil extracellular traps infiltrate the lung airway, interstitial, and vascular compartments in severe COVID-19. *J Exp Med*. 2020; 217(12): e20201012. doi: 10.1084/jem.20201012
- Nicolai L, Leunig A, Brambs S, Kaiser R, Weinberger T, Weigand M, et al. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation*. 2020; 142(12): 1176-89. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488
- Hogan Li RB, Hogan Iii RB, Cannon T, Rappai M, Studdard J, Paul D, et al. Dual-histamine receptor blockade with cetirizine - famotidine reduces pulmonary symptoms in COVID-19 patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2020; 63: 101942. doi: 10.1016/j.pupt.2020.101942
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet Lond Engl*. 2020; 395(10229): 1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
- Nowitz T, Gablenz E, Pattinson D, Wang TC, Conigliaro J, Tracey K, et al. Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalised patients: a case series. *Gut*. 2020; 69(9): 1592-7. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321852
- Mather JF, Seip RL, McKay RG. Impact of famotidine use on clinical outcomes of hospitalized patients with COVID-19. *Am J Gastroenterol*. octubre de 2020; 115(10): 1617-23. doi: 10.14309/ajg.0000000000000832
- Kow CS, Abdul Sattar Burud I, Hasan SS. Use of famotidine and risk of severe course of illness in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2021; 96(5): 1365-7. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.03.001
- Ghosh R, Chatterjee S, Dubey S, Lavie CJ. Famotidine against SARS-CoV2: a hope or hype? *Mayo Clin Proc*. 2020; 95(8): 1797-9. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.027
- Conigliaro J. A multi-site, randomized, double-blind, comparative trial of the safety and efficacy of standard of care (SOC) plus famotidine vs SOC plus placebo for the treatment of COVID-19 in hospitalized adults [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 dic [citado 9 de marzo de 2023]. Report No.: results/NCT04370262. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04370262>
- Samimagham HR, Hassani Azad M, Haddad M, Arabi M, Hooshyar D, KazemiJahromi M. The efficacy of famotidine in improvement of outcomes in hospitalized COVID-19 patients: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2020; 21(1): 848. doi: 10.1186/s13063-020-04773-6
- Chowdhury ATMM. Role of famotidine in the clinical recovery and symptomatic improvement of COVID-19 patients. [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 oct [citado 9 de marzo de 2023]. Report No.: NCT04504240. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04504240>
- Wells G, Wells G, Shea B, Shea B, O'Connell D, Peterson J, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. En 2014 [citado 13 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://www.semanticscholar.org/paper/The-Newcastle-Ottawa-Scale-\(NOS\)-for-Assessing-the-Wells-Wells/c293fb316b6176154c3fddb8340a107d9c8c82bf](https://www.semanticscholar.org/paper/The-Newcastle-Ottawa-Scale-(NOS)-for-Assessing-the-Wells-Wells/c293fb316b6176154c3fddb8340a107d9c8c82bf)
- Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones [Internet]. [citado 13 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/es/manual-cochrane-de-revisiones-sistem%C3%A1ticas-de-intervenciones>
- Pahwani S, Kumar M, Aperia F, Gul M, Lal D, Rakesh F, et al. Efficacy of oral famotidine in patients hospitalized with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Cureus*. 14(2): e22404. doi: 10.7759/cureus.22404
- Yeramaneni S, Doshi P, Sands K, Cooper M, Kurbegov D, Fromell G. Famotidine use is not associated with 30-day mortality: a coarsened exact match study in 7158 hospitalized patients with coronavirus disease 2019 from a large healthcare system. *Gastroenterology*. febrero de 2021; 160(3): 919-21.e3. PMID: 33058865
- Zhou J, Wang X, Lee S, Wu WKK, Cheung BM, Zhang Q, et al. Proton pump inhibitor or famotidine use and severe COVID-19 disease: a propensity score-matched territory-wide study. *Gut*. 2021; 70(10): 2012-3. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323668
- Siraj F, Mehfooz N, Qadri SM, Mantoo S, Shabir A, Hussain T, et al. Efficacy of various treatment therapies on patient related outcome in hospitalized COVID-19 patients

- a retrospective study. *JMS Ski*. 2022; 25(2): 15-22. doi: <https://doi.org/10.33883/jms.v25i2.1177>
32. Mura C, Preissner S, Nahles S, Heiland M, Bourne PE, Preissner R. Real-world evidence for improved outcomes with histamine antagonists and aspirin in 22,560 COVID-19 patients. *Signal Transduct Target Ther*. 2021; 6: 267. doi: 10.1038/s41392-021-00689-y.
 33. Kuno T, So M, Takahashi M, Egorova NN. The association between famotidine and in-hospital mortality of patients with COVID-19. *J Med Virol*. 2022; 94(3): 1186-9. doi: 10.1002/jmv.27375.
 34. Report of the first seven agents in the I-SPY COVID trial: a phase 2, open label, adaptive platform randomised controlled trial. *eClinicalMedicine*. 2023; 58: 101889. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2589-5370%2823%2900066-4>
 35. Mohiuddin Chowdhury ATM, Kamal A, Abbas MKU, Karim MR, Ali MA, Talukder S, et al. Role of H2 receptor blocker famotidine over the clinical recovery of COVID-19 patients: a randomized controlled trial. *World J Clin Cases*. 2022; 10(23): 8170-85. doi: 10.12998/wjcc.v10.i23.8170.
 36. Sun C, Chen Y, Hu L, Wu Y, Liang M, Ayaz Ahmed M, et al. Does famotidine reduce the risk of progression to severe disease, death, and intubation for COVID-19 patients? a systemic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2021; 66(11): 3929-37. doi: 10.1007/s10620-021-06872-z
 37. Kamal F, Khan MA, Sharma S, Imam Z, Howden CW. Lack of consistent associations between pharmacologic gastric acid suppression and adverse outcomes in patients with coronavirus disease 2019: meta-analysis of observational studies. *Gastroenterology*. junio de 2021; 160(7): 2588-90.e7. doi:<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.028>
 38. Brennan CM, Nadella S, Zhao X, Dima RJ, Jordan-Martin N, Demestichas BR, et al. Oral famotidine versus placebo in non-hospitalised patients with COVID-19: a randomised, double-blind, data-intensive, phase 2 clinical trial. *Gut*. mayo de 2022; 71(5): 879-88. doi: 10.1136/gutjnl-2022-326952.
 39. Cheema HA, Shafiee A, Athar MMT, Shahid A, Awan RU, Afifi AM, et al. No evidence of clinical efficacy of famotidine for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect [Internet]*. 1 de diciembre de 2022 [citado 14 de marzo de 2023]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9711899/>