

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**PROGRAMA DE ESTUDIOS DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MEDICO CIRUJANO**

---

"FAMOTIDINA EN EL TRATAMIENTO PARA COVID-19. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS."

---

**Área de Investigación:**  
Enfermedades infecciosas y tropicales.

**Autor (es):**  
Br. Paisig Rosas John Steven

**Jurado Evaluador:**

**Presidente:** Caballero Alvarado, Jose Antonio.

**Secretario:** Cordova Paz Soldan, Ofelia Magdalena.

**Vocal:** Chavez Rimarachin, Manuel Bertoni.

**Asesor:**

Castañeda Sabogal, Alex Napoleón.

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0002-5182-2640>

**Trujillo – Perú**  
**2022**

**Fecha de sustentación:** 2022/08/05

## **DEDICATORIA**

A Dios, por todo lo bueno que ha puesto en mi vida, a mis padres Ulises Paisig Guarniz y Elvia Rosas Silva, por su infinito amor, motivación y ser los responsables de todos mis logros académicos y personales. A mis abuelos Manuel Paisig Sánchez †, Santos Rosas Quiroz †, María Silva Gómez † y María Guarniz Nureña por todo el amor y confianza depositados en mí; en donde estén este logro es para ustedes.

## **AGRADECIMIENTO**

A mi familia por ser un apoyo en toda mi vida y formación académica.

A mi asesor, el Dr. Alex Napoleón Castañeda Sabogal por el apoyo brindado y conocimientos vertidos en esta investigación.

A mis amigos y personas que me acompañaron durante este camino e hicieron de mí una mejor persona.

## RESUMEN

**Objetivo:** EL objetivo de este estudio fue recopilar la mejor evidencia científica disponible para determinar la efectividad y eficacia de la famotidina en el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19, para reducir el riesgo de progresión de la enfermedad, intubación o muerte.

**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 95 artículos potenciales para la revisión, de los cuales 7 fueron seleccionados para el análisis. En el metaanálisis se incluyeron un total de 40128 pacientes de los cuales 3436 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 en el grupo de famotidina (RR 1.04 IC 95% 0.50 – 2.16), finalmente se mostró que no hay presencia de asociación entre el uso de famotidina y el desenlace compuesto de reducción del riesgo de progresión a enfermedad severa, intubación y muerte (RR 1.02 IC 95% 0.38 – 2.68).

**Conclusión:** La famotidina no es efectiva para la reducción del riesgo de progresión a enfermedad severa, intubación y muerte en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19.

**Palabras clave:** Famotidina, SARS – CoV – 2, intubación endotraqueal, enfermedad severa, mortalidad. (MeSH)

## ABSTRACT

**Objective:** The objective of this study was to collect the best available scientific evidence 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 or death.

**Material and methods:** A search were carried out in Pubmed, Ebsco, Scopus, Web of Science and Cochrane Central, for original articles that report the variables of interest associated with the use of famotidine in hospitalized patients with COVID-19. Studies were independently assessed and selected by investigators, and data displayed for associations of interest were extracted and processed using Revman 5.3 software.

**Results:** The search obtained a total of 95 potential articles for review, of which 7 were selected for analysis. A total of 40,128 patients were included in the meta-analysis, of whom 3,436 were users of famotidine. The risk of intubation was reduced in the group not exposed to famotidine, although without statistical significance (RR 1.43 95% CI 0.42 - 4.83), in terms of mortality there was no reduction in the famotidine group (RR 1.04 95% CI 0.50 - 2.16), it was finally shown that there is no association between the use of famotidine and the composite result of reduced risk of progression to severe disease, intubation and death (RR 1.02 95% CI 0.38 - 2.68).

**Conclusions:** Famotidine is not effective in reducing the risk of progression to severe disease, intubation, and death in hospitalized patients diagnosed with COVID-19.

**Key words:** Famotidine, SARS – CoV – 2, endotracheal intubation, severe disease, mortality. (MeSH)

## **PRESENTACIÓN**

Cumpliendo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis titulada “FAMOTIDINA EN EL TRATAMIENTO PARA COVID-19. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS”, con el objetivo de identificar la efectividad del uso de famotidina en pacientes diagnosticados con COVID-19 y contribuir con la evidencia científica necesaria para mejorar los índices de severidad, intubación o muerte en estos pacientes.

Expongo esta tesis a la evaluación del jurado para obtener el Título de Médico Cirujano.

## ÍNDICE

DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTO	3
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
PRESENTACIÓN	6
I. INTRODUCCIÓN	8
ENUNCIADO DEL PROBLEMA	12
OBJETIVOS	12
HIPÓTESIS	12
II. MATERIAL Y MÉTODO	12
III. RESULTADOS	17
IV. DISCUSIÓN	30
V. CONCLUSIONES	36
VI. RECOMENDACIONES	37
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
VII. ANEXOS	43

## I. INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 se descubrió un nuevo tipo de  $\beta$ -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). 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 abrumador. <sup>(1,2)</sup>

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. Recientemente la famotidina se ha postulado como una opción terapéutica viable, basado en trabajos de cohorte retrospectiva y modelos computacionales guiados por inteligencia artificial. La 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 gástricas. <sup>(3-5)</sup>

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 B. Los efectos antivirales que se le atribuyen se han demostrado en estudios pequeños en pacientes con virus de herpes simple (VHS) e infección por herpes zoster, incluso la cimetidina pudo suprimir la replicación del VIH in vitro. <sup>(6,7)</sup>

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 donde tuvieron una reducción estadísticamente significativa del riesgo de muerte e intubación, en

contraste con otros que indican que el tratamiento con famotidina no supone un beneficio clínico como los realizados por Shoaibi o Fan y sus colaboradores. (8-11)

La particularidad de la famotidina es que no solo es un antagonista H<sub>2</sub> si no también un agonista inverso. La aparente efectividad clínica de la famotidina puede ser explicada por su antagonismo o agonismo inverso de la señalización de histamina y por su activación sesgada por arrestina. La famotidina proporcionó protección contra la mortalidad por COVID-19, mientras que ni la cimetidina ni los inhibidores de bomba de protones fueron igualmente protectores, esto sugiere que los efectos beneficiosos de la famotidina no están relacionados con la actividad conocida del fármaco. (12)

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 uM de famotidina, de igual manera se ha descartado su unión a la proteasa principal (Mpro). (13,14)

El estudio de Malone determinó también mediante un ensayo basado en células Vero E6 que la 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 la famotidina, sin embargo en los estudios de competición de radio ligandos la famotidina a dosis de 10 uM no mostró ningún desplazamiento detectable 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 la famotidina puede mitigar los efectos de la sensibilidad de neutrófilos a la activación produciendo trampas extracelulares.

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 severos y críticos. <sup>(15,16)</sup>

Hogan llevo a cabo un estudio donde relacionaba la mejoría clínica en pacientes con COVID-19 con el tratamiento de cetirizina y famotidna, 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 severo 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. <sup>(17,18)</sup>

Si bien la mayoría de los estudios con famotidina se dirigen al tratamiento de pacientes hospitalizados, en una serie de casos presentada por Tobias Janowitz de 10 pacientes con tratamiento ambulatorio con famotidina en dosis que van desde 60 mg a 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 la 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 famotidina. <sup>(19)</sup>

Freedberg y sus colaboradores mediante una cohorte retrospectiva analizaron la exposición a famotidina independientemente de la dosis, vía o tiempo de administración. Teniendo en cuenta como resultado primario la muerte o intubación endotraqueal a los 30 días de hospitalización. Un total de 1620 pacientes con COVID-19 fueron evaluados, 84 pacientes con puntaje de propensión emparejados recibieron famotidina durante la hospitalización y se observó 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).  
(9)

Mather y sus colaboradores 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, los resultados de 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. La 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,  $p= 0.040$ ).<sup>(20)</sup>

Kow y sus colaboradores en una carta al editor decidieron realizar un metaanálisis en base a la creciente fama de la famotidina como un fármaco para el tratamiento de COVID-19, basándose en el artículo publicado por Ghosh donde se discute la actividad de regulación en la respuesta inmune adaptativa. El resultado del metaanálisis de 2 estudios revelo asociación no significativa entre la 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 probablemente carece de poder adecuado para generalizar una conclusión.  
(21,22)

La gran expectativa sobre este fármaco llevo a los investigadores a realizar ensayos clínicos aleatorizados, entre ellos uno doble ciego que involucra grandes dosis de famotidina intravenosa en comparación con hidroxiclороquina o remdesivir (NCT04370262), aunque el ensayo se ha visto retrasado y aun no se han expuesto los resultados. Otros ensayos clínicos con altas dosis de famotidina también se están realizando en países como Bangladesh (NCT04504240 ) e Irán.<sup>(23-25)</sup>

Debido a la diferencia de resultados obtenidos de distintas investigaciones y la propuesta actual de ensayos clínicos aleatorizados en base a la famotidina, este estudio tiene el propósito de recopilar y exponer la evidencia

necesaria que podría posicionar a la famotidina como un tratamiento viable para pacientes con COVID-19, reduciendo el riesgo de progresión de la enfermedad y mortalidad.

## **ENUNCIADO DEL PROBLEMA**

¿Es efectiva y eficaz la famotidina como tratamiento en pacientes hospitalizados por COVID- 19?

## **OBJETIVOS**

### **I.1. Objetivo general:**

Determinar la efectividad y eficacia de la famotidina como tratamiento de pacientes hospitalizados por COVID-19

### **I.2. Objetivos específicos:**

I.2.1. Determinar la efectividad y eficacia de la famotidina para reducir la progresión a COVID- 19 severo en pacientes hospitalizados por COVID-19.

I.2.2. Determinar la efectividad y eficacia de la famotidina para reducir la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID- 19.

I.2.3. Determinar la efectividad y eficacia de la famotidina para reducir el riesgo de intubación en pacientes hospitalizados por COVID-19.

## **HIPÓTESIS**

### **I.3. Hipótesis nula (H0):**

Famotidina no es efectiva o eficaz como tratamiento de pacientes hospitalizados por COVID – 19.

### **I.4. Hipótesis alterna (H1):**

Famotidina si es efectiva y eficaz como tratamiento de pacientes hospitalizados por COVID – 19.

## **II. MATERIAL Y MÉTODO**

### **II.1. Diseño del estudio:**

Revisión sistemática y metaanálisis.

### **II.2. Población muestra y muestreo:**

#### **II.2.1. Población:**

##### **II.2.1.1. Población de estudio:**

Investigaciones publicadas en distintas bases de datos que evalúen efectividad y eficacia de la famotidina, ya sea al medir la progresión de severidad de COVID, riesgo de muerte o intubación y que cumplan con las pautas de selección.

##### **II.2.1.2. Criterios de selección:**

- **Criterios de inclusión:**

- Artículos observacionales y ECAs que evalúen la efectividad y eficacia respectivamente, con los desenlaces de mortalidad, progresión a COVID-19 severo o intubación.
- 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.
- Estudios desde el 2019 hasta la actualidad.

- **Criterios de exclusión:**

- Artículos que no expongan los desenlaces de mortalidad, progresión a COVID-19 severo o intubación.
- 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.

#### **II.2.2. Muestra:**

##### **II.2.2.1. Tipo de muestreo:**

No aplicable

**II.2.2.2. Unidad de análisis:**

Artículos primarios que evalúen la efectividad y eficacia de la famotidina como tratamiento en pacientes hospitalizados por COVID-19 que presenten desenlace de mortalidad, progresión a COVID-19 severo o intubación.

**II.2.2.3. Unidad de muestreo:**

No es aplicable por ser un estudio secundario.

**II.2.2.4. Tamaño muestral:**

No es aplicable por ser un estudio secundario.

**II.3. Operacionalización de variables:**

**TABLA N° 01. Definición operacional de variables:**

<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESCALA</b>	<b>INDICE</b>
<b>Tratamiento recibido</b>	Cualitativa	Nominal	0. Famotidina. 1. No famotidina.
<b>Dosis de famotidina recibida</b>	Cuantitativa	De razón	10,20,30,40,50,60 mg.
<b>Vía de administración</b>	Cualitativa	Nominal	0. Oral 1. Endovenosa
<b>Periodo de administración</b>	Cualitativa	Nominal	0. Pre hospitalario 1. Hospitalario
<b>Progresión de la enfermedad</b>	Cuantitativa	Intervalo	OR, RR, DM, DME
<b>Muerte</b>	Cuantitativa	Intervalo	OR, RR, DM, DME
<b>Intubación</b>	Cuantitativa	Intervalo	OR, RR, DM, DME
<b>Edad</b>	Cuantitativa	De razón	18, 19, ..., 100 años
<b>Sexo</b>	Cualitativa	Nominal	0. Masculino 1. Femenino
<b>Comorbilidades</b>	Cualitativa	Nominal	0. Si 1. No

### II.3.1. Definición operacional:

- **Variables de exposición:**

- Tratamiento recibido:
  - Famotidina: Antagonista competitivo del receptor H2 de la histamina. <sup>(3)</sup>

- **Variables de desenlace:**

- Muerte: Registro de muerte del paciente en el periodo de tiempo establecido por cada estudio. <sup>(16)</sup>
- Intubación: Registro de intubación del paciente en el periodo de tiempo establecido por cada estudio. <sup>(16)</sup>
- Progresión de la enfermedad: Necesidad de ventilación mecánica, ingreso a los servicios de cuidados intensivos o de algún procedimiento en ese espacio, según lo establecido por cada estudio. <sup>(16)</sup>

- **Covariables:**

- Sexo: Sexo del paciente según su fenotipo reportado en cada estudio.
- Edad: Edad cronológica del paciente, reportada en cada estudio.
- Comorbilidades: Presencia de enfermedades crónicas reportadas según cada estudio.

### II.4. Procedimientos y técnicas:

#### II.4.1. Pregunta de revisión:

El problema se planteó mediante la estrategia PECO (Patient, Population or Problem – Intervention, Prognostic Factor, or Exposure – Comparison – Outcome) (ANEXO 1).

#### II.4.2. Búsqueda de estudios:

La búsqueda se realizó tras la identificación de los términos DECS y MESH. Se elaboraron algoritmos de búsqueda que se consultaron en bases de datos médicos como Pubmed, Scopus, EBSCO, Cochrane y Web Of Science. (ANEXO 2)

#### II.4.3. Selección de estudios:

Con los algoritmos de búsqueda adaptados para cada base de datos, se recopiló la bibliografía para luego ser filtrada por los criterios de selección. Los metadatos de los estudios obtenidos fueron exportados y combinados en una base de datos mediante el software Rayyan QCRI web, donde inicialmente se eliminaron los resultados duplicados.

La selección de estudios se realizó por una revisión de título – abstract y de texto completo, estuvo dividida en dos fases con la ayuda del software Rayyan QCRI y fue independiente para el investigador y su colaborador. La primera fase incluyó a los estudios en función de los criterios de selección previamente expuestos en este artículo, estos fueron seleccionados por confianza del investigador principal y un colaborador de siglas KACT. La segunda fase se enfocó en los en los estudios elegidos en la primera fase, se revisaron en texto completo individualmente por los investigadores. Culminada la segunda fase y con los estudios ya seleccionados, los investigadores llegaron a un acuerdo sobre su inclusión final en la revisión sistemática. El diagrama

#### **II.4.4. Extracción y manejo de datos individuales:**

La matriz de datos se creó tras la culminación de los procesos anteriores, siendo previamente validada por el equipo de investigación. La extracción y selección de datos se realizó de manera individual por cada miembro del equipo investigador. Los datos obtenidos fueron importados a una tabla de Excel, contemplando metadatos, características demográficas y los desenlaces previamente expuestos.

#### **II.4.5. Sesgos:**

Cada estudio seleccionado fue revisado usando la Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para la evaluación de la calidad metodológica. Basándose en una escala de puntuación máxima de 9 estrellas divididas en tres áreas: Selección de los grupos de cohorte (4 estrellas), comparabilidad (2 estrellas) y resultados (3 estrellas), donde un puntaje mayor a 7 estrellas se considera como un estudio de alta calidad, y los que obtengan entre 4 y 6 estrellas fueron considerados con una calidad metodológica moderada. Se modificó cada apartado para usarse con el software RevMan 5.3 donde el resultado de 50% + 1 por cada área corresponde a un bajo riesgo de sesgo y un resultado inferior a este fue

considerado como alto riesgo de sesgo. Para los ECAs, se utilizó la herramienta de la colaboración Cochrane para la evaluación de riesgo de sesgo, analizando 6 dominios y calificándolos como “bajo riesgo”, “alto riesgo” o “riesgo poco claro”. (26,27)

#### **II.5. Plan de 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 corresponda. 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. (28)

Se agruparon 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 I<sup>2</sup> y el Q-Test. Los valores de Q-Test  $p \leq 0.1$ , y el I<sup>2</sup> mayores a 30%, se consideraron heterogéneos. Se empleó el modelo de efectos aleatorios mediante el método de Mantel-Haenszel.

#### **II.6. Aspectos éticos:**

Esta investigación se desarrolló sin vulnerar a una población, debido a que se usaron estudios ya publicados, La información obtenida de la investigación, se presentó sin incurrir en el plagio y falsificación.

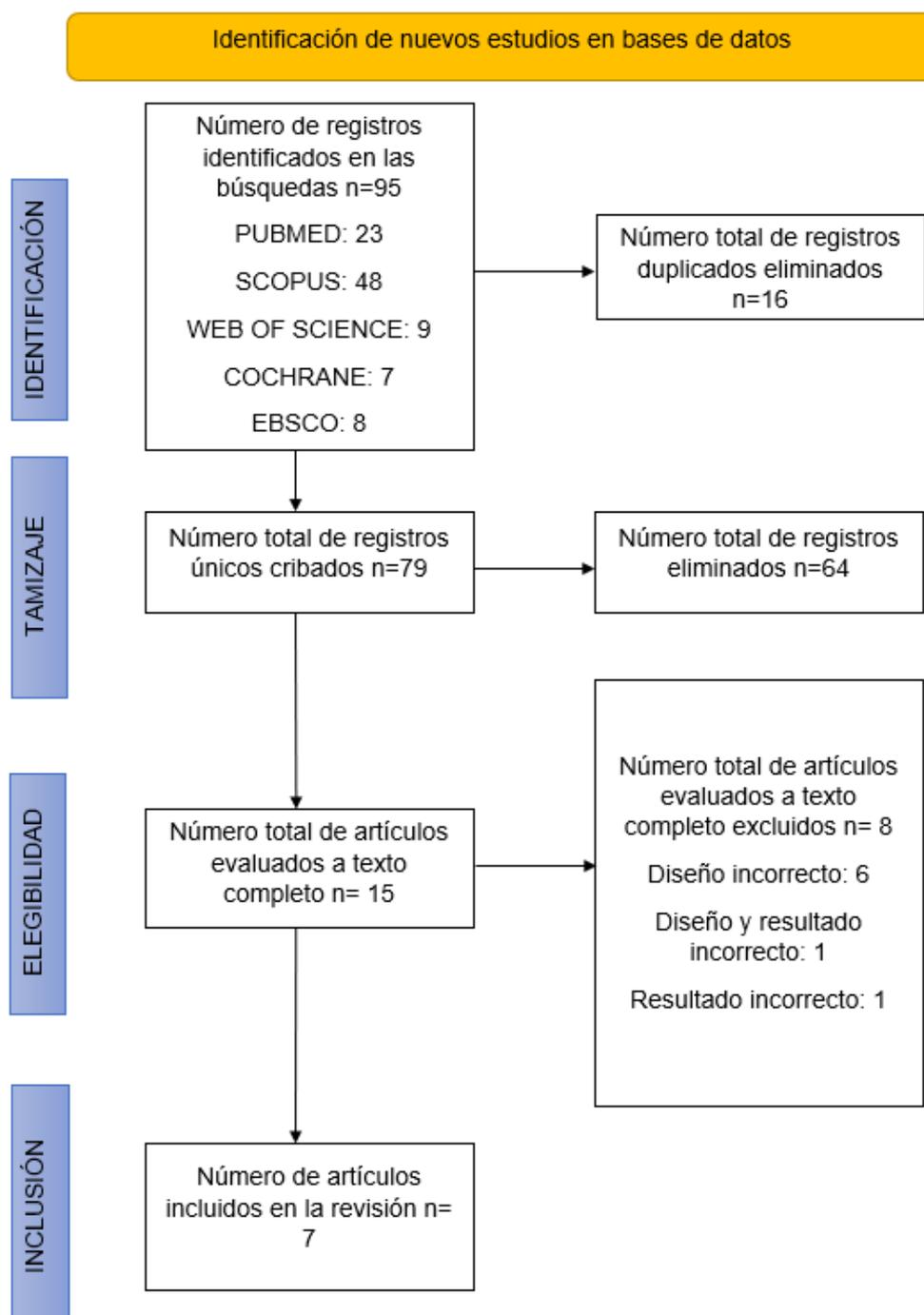
### **III. RESULTADOS**

#### **III.1. Descripción de los estudios:**

La selección de artículos fue guiada con el diagrama de flujo PRISMA, [ver Figura N° 01](#). La búsqueda bibliográfica avanzada fue realizada con el algoritmo adaptado para las bases de datos de Pubmed, SCOPUS, Web of science, Cochrane y Ebsco donde se obtuvo un total de 95 artículos, se eliminaron 16 artículos duplicados, resultando en 79 artículos en total que

fueron revisados por títulos y resumen, excluyéndose 64 artículos que no cumplieran con los criterios de selección. Los 15 artículos resultantes se revisaron a texto completo y solo 7 fueron los que respondían a la pregunta PICO y cumplían los criterios de selección para esta revisión. Seis estudios fueron cohortes y uno un ECA, siendo este último no considerado en el meta análisis.

**FIGURA N° 01. DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA PARA LA SELECCIÓN DE ESTUDIOS**



### III.1.1. Estudios incluidos:

Fueron siete los estudios incluidos en esta revisión, [ver Tabla N° 02](#), un ECA realizado por Pahwani en un hospital de atención terciaria en Pakistan durante diciembre de 2020 hasta septiembre de 2021, mediante un muestreo no probabilístico consecutivo pacientes de 18 y 65 años hospitalizados con infección por COVID-19 confirmada mediante prueba rt-PCR fueron inscritos en el estudio. El tamaño de la muestra fue de 89 pacientes para cada grupo con similares características demográficas y clínicas, el grupo de intervención recibió 40mg de famotidina oral por día además de la atención estándar, mientras que el grupo control recibió la atención estándar pautada para el tratamiento de COVID-19. Los desenlaces fueron definidos como los días transcurridos sin síntomas, estancia hospitalaria, necesidad de cuidados intensivos y/o ventilación mecánica y la muerte. El grupo intervención tardó comparativamente menos días en estar libres de síntomas ( $8,5 \pm 1,7$  frente a  $9,4 \pm 1,9$  días,  $p: <0,001$ ) y su estancia hospitalaria fue más corta ( $8,6 \pm 1,6$  frente a  $10,3 \pm 2,2$  días, valor  $p: <0,0001$ ). Los resultados del grupo intervención para la necesidad de ventilación mecánica, necesidad de UCI, y muerte total fueron de 23,5%, 20,2% y 8,9% respectivamente, frente al 26,9%, 22,4% y 10,11% para el grupo control, siendo estos tres desenlaces no significativos estadísticamente. <sup>(29)</sup>

Los seis estudios restantes fueron observacionales, una cohorte retrospectiva realizada por Shoaibi y sus colaboradores, tomando la base de datos del Premier Hospital la cual contiene datos de alrededor de 700 hospitales en Estados Unidos durante el periodo comprendido entre el 01/02/20 y 30/05/20. Se incluyeron pacientes de 18 años a más con diagnóstico de COVID-19 teniendo inicialmente un total de 1816 pacientes para la cohorte expuesta frente a 26820 para la no expuesta. El 73,29% y el 20,59% de pacientes expuestos recibieron 20 y 40 mg de famotidina al día desde su hospitalización respectivamente, el 63,60% y 39,04% recibieron la famotidina por vía oral y endovenosa respectivamente, mientras que el 1,4% recibió ambas formulaciones. Luego de la estratificación por puntaje de propensión se compararon 1623 pacientes expuestos contra 24404 no expuestos, la mortalidad fue del 13,19% (214) contra 16,09% (3923) HR: 1.03 (IC 95% 0.86-

1.24  $p=0.74$ ) y la asociación de muerte o UCI combinadas fue de 20,9% (326) contra 22,68% (5534) HR: 1.00 (IC 95% 0.86-1.16  $p=0.99$ ) pacientes respectivamente. <sup>(8)</sup>

La segunda cohorte retrospectiva que se incluye en la revisión fue desarrollada por Mather y sus colaboradores en el Hospital Hartford, empleando la base de datos electrónica del mismo entre febrero 2020 y mayo 2020. Se incluyeron a pacientes positivos para SARS-CoV – 2 mediante PCR, siendo un total de 878 pacientes para el análisis de los cuales el 9.5% (83) recibieron famotidina, 66,3% (55) la recibieron durante la hospitalización solamente, mientras que el 28,9% (24) la recibieron previo y durante la hospitalización y el 4,8% (4) solo la tomaron antes de la hospitalización y no la recibieron durante la misma. Se administró por vía oral en el 83% de los casos y por vía endovenosa en el 17% restante, su dosis oral fue de 20mg en el 95.2% de casos y 40mg en el 4,8% restante, la dosis endovenosa fue de 20mg/2mL para todos los casos, la mediana total para la cohorte expuesta fue de 80 mg (40-160mg) durante una mediana de 4 días (2-8 días). La mortalidad intrahospitalaria, intubación y la asociación de ambas ocurrieron en el 14,5% (12), 21,7% (18) y 7,2% (6) en el grupo de famotidina respectivamente, comparado con 26,0% (179), 32,1% (221) y 13,8% (95) en el grupo no expuesto. El análisis estadístico demostró una asociación significativa de la famotidina con la reducción en el riesgo de mortalidad intrahospitalaria OR: 0.366 (IC 95% 0.155-0.862  $p=0.021$ ), y para la asociación de muerte o intubación un OR: 0.469 (IC 95% 0.22/-0.965  $p=0.04$ ), al aplicarles la regresión de Cox los resultados fueron similares, una reducción significativa en el riesgo de muerte intrahospitalaria HR: 0.386 (IC 95% 0.202-0.740  $p=0.004$ ) y para la asociación de mortalidad o intubación HR: 0.495 (IC 95% 0.310- 0.789  $p= 0.003$ ). <sup>(20)</sup>

Yeramaneni y sus colaboradores condujeron una cohorte retrospectiva de pacientes admitidos al Hospital Corporation of America (HCA) entre 11/02/2020 y el 08/05/2020, utilizando su base de datos electrónica. Fueron incluidos pacientes de 18 años a más, positivos o presuntamente positivos para COVID-19 con prueba PCR. Un total de 7158 pacientes cumplieron los criterios de selección del estudio, de los cuales el 15,7% (1127) pacientes fueron expuestos y el 84,3% (6031) no lo fueron. La famotidina fue usada por una

mediana de 6 días con una mediana de la dosis acumulada de 160 mg (80-300 mg). El desenlace evaluado fue la mortalidad a los 30 días, resultando con el 18,2% y 8.0% de pacientes muertos para el grupo expuesto y el no expuesto respectivamente ( $p=0.007$ ), la regresión logística multivariada no evidenció asociación entre el uso de famotidina intrahospitalaria con la mortalidad a los 30 días OR: 1.59 (IC 95% 0.94-2.71), mientras que un análisis secundario comparando a pacientes quienes no recibieron famotidina domiciliaria y solo fue intrahospitalaria evidenció un riesgo más alto en la mortalidad a los 30 días OR: 1.77 (IC 95% 1.03-3.03). <sup>(30)</sup>

Otro estudio incluido en la revisión fue una cohorte retrospectiva realizada por Freedberg durante febrero 2020 y abril 2020, de pacientes con 18 años a más que fueron admitidos al Centro Médico Irving de la Universidad de Columbia con resultado positivo para SARS-CoV – 2 por PCR. Un total de 1620 pacientes fueron elegidos para el análisis, contando con 84 pacientes en la cohorte expuesta y 1536 para la no expuesta, el 28% de las dosis de famotidina fueron intravenosas; 47% recibió 20 mg, 35% recibió 40 mg y el 17% recibió 10 mg. La cohorte expuesta recibió una mediana de 5,8 días de fármaco para una dosis mediana total de 136 mg (63-233mg). Las diferencias entre ambos grupos fueron mínimas y el equilibrio mejoró luego del emparejamiento por puntaje de propensión. El análisis demostró que el uso de famotidina se asoció significativamente con un riesgo reducido para el resultado compuesto de muerte o intubación Log-rank  $P < 0.01$ , siendo impulsada principalmente por la relación de famotidina y muerte con un Log-rank  $P < 0.001$ , al excluirse este grupo no hubo asociación entre el uso de famotidina y la intubación Log-rank  $P = 0.40$ . Tras la regresión de cox la asociación de famotidina y riesgo de muerte o intubación obtuvo un HR: 0.43 (IC 95% 0.21 - 0.86). <sup>(9)</sup>

Cheung y sus colaboradores realizaron una cohorte retrospectiva de todos los pacientes con COVID-19 de Hong Kong para investigar la asociación entre el uso de famotidina y la gravedad de COVID-19. Utilizaron la base de datos del Sistema de informes y Análisis de Datos clínicos, para identificar a los pacientes con 18 a más con el código de diagnóstico de COVID-19 entre el 01/01/20 y el 10/05/20. EL desenlace primario fue la enfermedad grave,

definida como la presencia de complicación crítica (insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción multiorgánica), soporte ventilatorio (invasivo o no invasivo) ingreso a UCI y muerte. Teniendo 952 pacientes en total, de los cuales 23 fueron expuestos a famotidina, el análisis no demostró asociación significativa entre la enfermedad grave por COVID-19 y el uso de famotidina ORa: 1.34 (IC 95% 0.24 – 6.06 p=0.72). <sup>(11)</sup>

El último estudio incluido en esta revisión es una cohorte retrospectiva elaborada por Zhou, en Hong Kong, identificando a pacientes del Clinical Data Analysis and Reporting System (CDARS), una base de datos que centraliza la información individual de los hospitales locales. El desenlace primario fue la asociación de necesidad de UCI, intubación y muerte. Teniendo un total de 519 pacientes para la cohorte expuesta y 3926 para la no expuesta a famotidina, manteniendo similitud en los datos demográficos y clínicos al mínimo luego de una estratificación por puntaje de propensión. Para el desenlace primario los usuarios de famotidina mostraron un mayor porcentaje en comparación con el grupo no expuesto 13,9 % (72) frente a 3,6 % (140); (p<0,0001), tras el análisis de Cox que se repitieron en cohortes separadas generadas por coincidencia de puntaje de propensión 1: 1, se demostró un aumento de los riesgos para el desenlace primario en el grupo de famotidina con un HR: 1,81, (IC 95% 1,35 a 2,43 p<0,0001). <sup>(31)</sup>

**TABLA N° 02 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS**

AUTOR	AÑO	DISEÑO	MUESTRA	INTERVENCIÓN	CONTROL	VÍA Y DOSIS DE ADMINISTRACIÓN	MOMENTO DE LA ADMINISTRACIÓN	DESENLACES	EXPUESTOS % (n)	NO EXPUESTOS % (n)	OR/HR/RR (IC 95% P)
<b>SHOAIBI (8)</b>	2020	COHORTE RETROSPECTIVA	26027	1623	24404	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% (3923) B. 22.68% (5534)	RR A. 1.06 (0.86-1.24) p= 0.74 B. 1.00 (0.86-1.16) p= 0.99
<b>FREEDBERG (9)</b>	2020	COHORTE RETROSPECTIVA	1620	84	1536	10, 20 o 40mg/d E.V	Durante la hospitalización	Asociación de muerte o intubación endotraqueal a los 30 días de la hospitalización	10% (8)	22% (332)	HR 0.42 (0.21-0.85)
<b>CHEUNG (11)</b>	2020	COHORTE RETROSPECTIVA	952	23	929	NR	Durante la hospitalización	Enfermedad severa (Complicación crítica, soporte ventilatorio, UCI o Muerte )	NR	NR	OR 1.34 (0.24-6.06) P=0.72

<b>MATHER (20)</b>	2020	COHORTE RETROSPECTIVA	878	83	795	20-40 mg V.O o 20 mg/2ml E.V	Antes y durante la hospitalización	A. Muerte B.necesidad de ventilación 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
<b>YERAMANENI (29)</b>	2021	COHORTE RETROSPECTIVA	7158	1127	6031	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
<b>ZHOU (30)</b>	2021	COHORTE RETROSPECTIVA	4445	519	3926	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
<b>PAHWANI (28)</b>	2022	ECA	178	89	89	40 mg V.O	Durante la hospitalización	A. Necesidad de ventilación 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

NR: No reportado, HR: Hazard Ratio, OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, IC: Intervalo de confianza, E.V: Endovenoso, V.O: Vía Oral

### III.1.2. Estudios excluidos:

Tras la revisión de texto completo de los artículos se descartaron 8. Un ensayo clínico conducido por Brennan no media los desenlaces planteados en los criterios de selección de esta revisión, 6 estudios tuvieron el diseño incorrecto, entre ellos están 3 cartas al editor elaboradas por Sethia, Kow y Malone, 1 meta análisis elaborado por Fan, 1 estudio experimental a nivel molecular elaborado por Malone y 1 protocolo de ECA realizado por Taiub. El último estudio excluido de esta revisión no cumplía con el diseño ni el desenlace, tratándose de un estudio transversal hecho por Janowitz que no media mortalidad, intubación o severidad. <sup>(10,12,19,22,32-35)</sup> [Ver Tabla N° 03.](#)

**TABLA N°03 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS**

AUTOR	AÑO	PAIS	DISEÑO DEL ESTUDIO	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
Fan et al. (10)	2021	UK	Meta analisis	Diseño incorrecto: Meta analisis
Malone et al. (12)	2021	USA	Experimental	Diseño incorrecto: Estudio experimental a nivel molecular
Janowitz et al. (19)	2020	USA	Transversal	Diseño y outcome incorrecto: No se mide mortalidad, intubación o severidad
Kow et al. (22)	2021	USA	Carta al editor	Diseño incorrecto: Carta al editor
Brennan et al. (31)	2022	USA	ECA	Outcome incorrecto: No se mide mortalidad, intubación o severidad.
Sethia et al. (32)	2021	INDIA	Carta al editor	Diseño incorrecto: Carta al editor
Malone et al. (33)	2021	USA	Carta al editor	Diseño incorrecto: Carta al editor
Taiub et al. (35)	202	China	Protocolo ECA	Diseño incorrecto: Protocolo ECA

UK: Reino Unido, USA: Estados Unidos de America, ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

### III.2. Riesgo de seso de los estudios incluidos:

Los estudios observacionales se evaluaron con la escala Newcastle-Ottawa para la calidad metodológica, cuyos resultados se extrapolaron en el software RevMan 5.3 para obtener el riesgo de sesgo, las puntuaciones de los 6 estudios fueron  $\geq 6$ , lo que sugirió una calidad moderada o alta para los estudios incluidos, [ver Tabla N° 04](#). El riesgo de sesgo de los estudios observacionales para cada área (selección, comparabilidad y resultados) fue determinada como bajo riesgo si su puntuación es al menos del 50% +1 y de alto riesgo si no lo es, [ver Figura N° 02](#).

**TABLA N° 04 EVALUACIÓN DE CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES INCLUIDOS**

Autor	Año	Selección			Comparabilidad	Resultado			Puntuación total
		Representatividad de la cohorte y expuesta	Selección de la cohorte no expuesta	Determinación de la exposición	El resultado estuvo presente desde el inicio	Control del estudio para el factor más importante y otros	Evaluación del resultado	Seguimiento suficiente	
<b>Shoabi (8)</b>	2020	*	*	*	**	*	*	*	8
<b>Freedberg (9)</b>	2020	*	*	*	**		*	*	7
<b>Cheung (11)</b>	2020	*	*	*	**	*		*	7
<b>Mather (20)</b>	2020		*	*	**		*	*	6
<b>Yeramani (29)</b>	2021	*	*	*	**	*		*	7
<b>Zhou (30)</b>	2021	*	*	*	**		*	*	7

**Figura N° 02 Riesgo de sesgo de los estudios observacionales incluidos**

	Selección	Comparabilidad	Resultados
CHEUNG 2020	+	+	+
FREEDBERG 2020	+	+	+
MATHER 2020	-	+	+
SHOAIBI 2020	+	+	+
YERAMANENI 2021	+	+	+
ZHOU 2021	+	+	+

El ECA fue evaluado con la herramienta de la Colaboración Cochrane incluida en el software RevMan 5.3, se observó un alto riesgo de sesgo en los apartados de sesgo de realización, detección y desgaste, ya que el cegamiento no fue reportado por Pahwani ni en el manejo de resultados incompletos. <sup>(28)</sup>

Ver Figura N° 03.

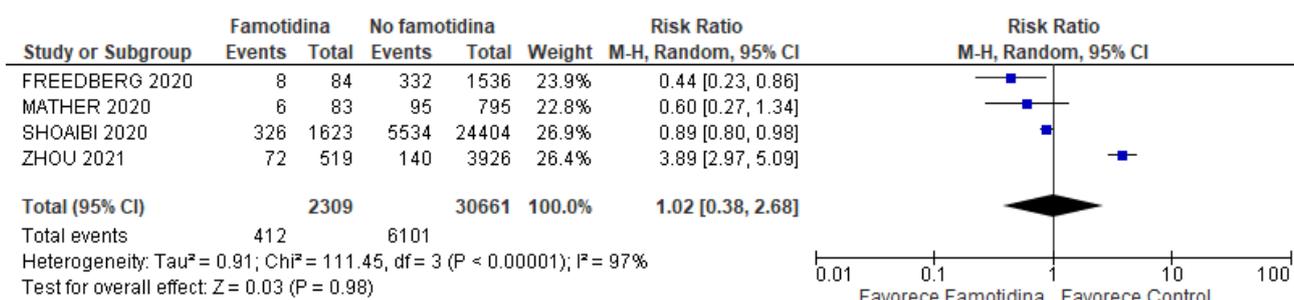
**Figura N° 03 Riesgo de sesgo del ECA incluido**

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
PAHWANI 2022	+	+	-	-	-	+	+

### III.3. Efectividad de la famotidina en el tratamiento de COVID-19

La efectividad se midió estadísticamente mediante la asociación entre el uso de famotidina y el riesgo de progresión a enfermedad severa, intubación o mortalidad. El análisis reveló heterogeneidad en el resultado ( $I^2 = 97\%$ ,  $p < 0.0001$ ), por lo que se aplicó el modelo de efectos aleatorios. El RR combinado fue 1.02 (IC 95% 0.38 – 2.68  $p = 0.98$ ), sugiriendo que no hay presencia de asociación entre el uso de famotidina y la reducción del riesgo de progresión a enfermedad severa, intubación y muerte, y un efecto estadísticamente no significativo. Ver Figura N° 04.

**Figura N° 04 Asociación entre famotidina y el riesgo de progresión a enfermedad severa, intubación y muerte en pacientes con COVID-19.**

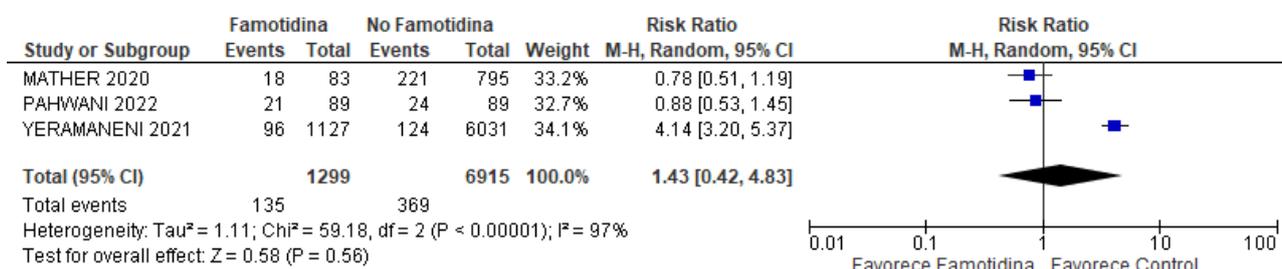


### III.4. Análisis por subgrupos:

#### III.4.1. Asociación entre el uso de famotidina y riesgo de intubación en pacientes con COVID-19:

Tres estudios reportaron el resultado de reducción de riesgo de intubación en sus pacientes, el análisis demostró 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  $I^2 = 97\%$   $p=0.001$ . Ver figura N° 05.

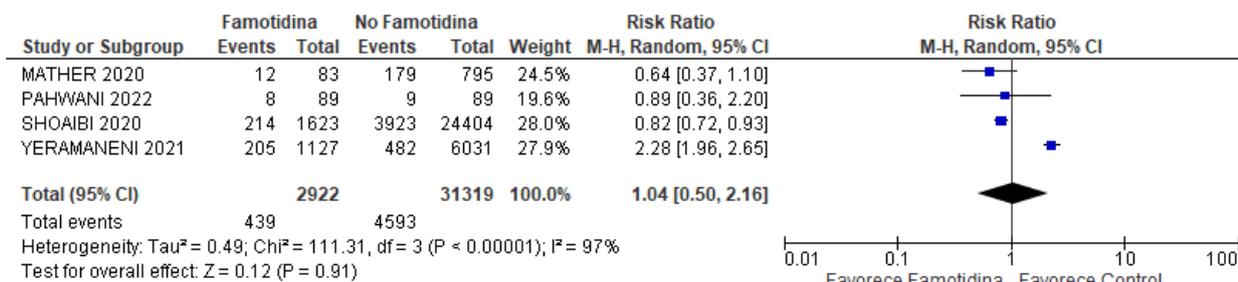
**Figura N° 05 Asociación entre el uso de famotidina y riesgo de intubación en pacientes con COVID-19.**



### III.4.2. Asociación entre el uso de famotidina y mortalidad en pacientes con COVID-19:

Cuatro estudios expusieron el resultado de mortalidad solamente, y en el análisis no se evidenció un efecto protector en la reducción de mortalidad para la famotidina, teniendo un RR agrupado de 1.04 (IC 95% 0.50 – 2.16 p = 0.91). Para este análisis se empleó un modelo de efectos aleatorios al presentar un valor de I<sup>2</sup> = 97% p<0.0001. [Ver figura N° 06.](#)

**Figura N° 06 Asociación entre el uso de famotidina y mortalidad en pacientes con COVID-19.**



### III.5. 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 entre 0.87 y 1.19 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> a 0.05, sugiriendo estabilidad en los datos del meta análisis. Al procesar los datos con un modelo de efectos fijos el RR obtenido es de 0.99 (IC 95% 0.90 - 1.08) y no difiere en gran manera con el resultado por efectos aleatorios.

#### IV. DISCUSIÓN

Este estudio evaluó el impacto terapéutico de la 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 la famotidina como un candidato viable en el marco de reutilización de fármacos con cierto efecto antiviral. El interés por esta nueva alternativa oriento 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 agrupado general de los estudios de cohorte retrospectivo incluidos en este trabajo el RR fue de 1.02 (IC 95% 0.38 – 2.68  $p = 0.98$ ) sugiriendo la inexistente asociación entre el uso de famotidina y los riesgos del resultado compuesto de progresión a enfermedad severa, intubación o muerte en pacientes hospitalizados con COVID-19 con un efecto estadísticamente no significativo. <sup>(36,37)</sup>

A diferencia de un meta análisis elaborado por Sun y sus colaboradores en nuestro estudio se incluyó el trabajo de Zhou, aplicado sobre la misma población que el de Cheung 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 meta análisis guiado por Kamal , 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 severidad, intubación o mortalidad. <sup>(11,31,38,39)</sup>

Los informes incluidos en el análisis del desenlace compuesto para pacientes con COVID-19 fueron variados, dos estudios <sup>(9,20)</sup> informaron que la famotidina se asocia con una tasa reducida de mortalidad y necesidad de ventilación asistida y de 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. Sin embargo, estos estudios tienen un tamaño de muestra relativamente pequeño en la cohorte expuesta. Por otro lado, el informe de Zhou, incluso demostró un mayor

resultado compuesto de ingreso a UCI, intubación y mortalidad HR: 1.84 (IC 95% 1.16 – 2.92) para los pacientes con COVID-19 tratados con famotidina, el resultado de nuestro análisis es similar el reportado en la cohorte de Shoaibi, quien no encontró asociación en el uso de famotidina para el resultado compuesto de severidad y mortalidad RR 1.06 (0.86 – 1.24).<sup>(8,31)</sup>

El análisis por subgrupos para el riesgo de intubación no demostró un beneficio en la reducción del mismo con el uso de famotidina, resultado similar al planteado por Yeramaneni en su cohorte, quien no asoció el uso de famotidina con un riesgo reducido de intubación a diferencia de Mather y Pahwani que en sus estudios reportaron una asociación positiva entre la famotidina y la disminución del riesgo de intubación teniendo un 21.7% y 23.5% de casos en los usuarios de famotidina contra un 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 hay ajuste para el uso de medicamentos que se administraron concomitantemente como corticosteroides, hidroxiclороquina y azitromicina. En el caso de Pahwani no reportó cegamiento en ninguna de sus fases, pudiendo incurrir en un sesgo importante.<sup>(20,29,30)</sup>

El análisis del desenlace de mortalidad de cuatro estudios no reveló un beneficio para el uso de famotidina. Resultados que concuerdan con el estudio de Shoaibi en su cohorte multicéntrica, teniendo una asociación luego del puntaje de propensión de HR 1.03 (IC 95% 0.85 – 1.24) evidenciando la nula asociación del uso de famotidina con un riesgo reducido en la mortalidad. En el caso de Yeramaneni incluso el grupo de cohorte expuesta a la famotidina tuvo un porcentaje más alto en caso de muertes, con un 8% frente a un 18.2% en el caso de los usuarios de famotidina OR: 1.59 (IC 95% 0.94 – 2.71). En el caso de Mather, se reitera el problema de asociación del efecto con otros fármacos y el tamaño de cohorte expuesta, como ya se explicó anteriormente, de la misma manera con el ECA de Pahwani quien presentó una incidencia menor en el grupo expuesto, 8.9% contra 10.11% para el no expuesto.<sup>(8,20,29,30)</sup>

Los estudios sobre la población de Hong Kong de Cheung y Zhou no reportaron la dosis administrada de famotidina, el resto de estudios 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 en su estudio menciona 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 H<sub>2</sub>. <sup>(11,12,31)</sup>

La relación entre las dosis explica de alguna manera el beneficio potencial de la famotidina en dosis más altas como reportó Janowitz con su serie de casos de 10 pacientes con COVID no hospitalizados, en 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  $\mu\text{M}$  y concentraciones plasmáticas promedio de aproximadamente 0,15 a 0,7  $\mu\text{M}$ , suponiendo una función renal normal donde la puntuación combinada de los síntomas mejoró significativamente dentro de las 24 horas posteriores al inicio de la famotidina y aumentó la saturación de oxígeno periférico, de la misma manera que se observó en el ECA llevado Breenan en el que se administró 80 mg cada 8 horas de famotidina, sobre pacientes no hospitalizados con COVID – 19 leve o moderado, en quienes se alcanzó una resolución de síntomas en menor tiempo comparado al grupo control. Esta asociación sin embargo ha sido evaluada bajo un contexto ambulatorio y no en pacientes hospitalizados como plantea nuestro estudio. Actualmente hay distintos ensayos clínicos en curso que utilizan dosis altas de famotidina en su grupo expuesto NCT04370262 y NCT04545008 <sup>(19,40-42)</sup>

Se han propuesto distintos tipos de mecanismos de acción para la famotidina, basándonos en modelos moleculares computacionales, sin embargo, Se informó recientemente que la famotidina no inhibe PLpro y Mpro ni inhibe la infección por SARS-CoV-2. El efecto anti ácido también fue controversial al encontrarse que los inhibidores de bomba de protones pueden estar asociados con un mayor riesgo de enfermedad grave y muerte en pacientes infectados como en los resultados de Zhou, que fueron contrastados con el metaanálisis de Li. (12,31,43)

La explicación molecular probable para los resultados positivos en el uso de famotidina recae en que los mastocitos activados por coronavirus producen histamina, prostaglandina D2 (PGD2) y leucotrieno C4 (LTC4), induciendo broncoconstricción aguda e inflamación pulmonar. Por lo tanto, la famotidina y otros H2RA pueden desempeñar un papel como regulador autocrino de la liberación de citocinas y factor de necrosis tumoral alfa TNF- $\alpha$  según estudios in vitro modulando el proceso patológico pulmonar. Una cohorte reciente informada por Hogan de 110 pacientes con COVID-19 tratados con famotidina y cetirizina demostró que la combinación de estos dos fármacos puede ser muy beneficiosa en la reducción de incidencia de muerte y progresión de la enfermedad en pacientes hospitalizados. (12,17,21)

En resumen, el efecto de la famotidina no tuvo asociación en el resultado agrupado de reducción del riesgo de progresión a enfermedad severa, muerte e intubación. El no usar famotidina fue un factor de protección sin significancia estadística en el riesgo de intubación a los pacientes con COVID-19, de la misma manera el beneficio de reducción de mortalidad aportado por la famotidina no tuvo significancia estadística. Sin embargo, solo hay un número limitado de artículos originales disponibles, se necesitan más estudios para aclarar aún más si la famotidina se asocia con un riesgo reducido de gravedad, muerte e intubación para pacientes con COVID-19. Actualmente de acuerdo a las recomendaciones de la Infectious Diseases Society of America no hay pruebas suficientes para administrar famotidina a un paciente con COVID – 19 fuera del contexto de un ECA. (44)

Este estudio está sometido a las limitaciones inherentes de las revisiones, inicialmente al incluir estudios con un tamaño de muestra relativamente pequeño y debido a 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 hospitalarios en los estudios incluidos. Por último las estimaciones agrupadas de RR pueden tener diferencias sutiles pero significativas debido al cálculo de indicadores (HR, RR, OR) agregados. A pesar de las limitaciones, una de las ventajas de nuestro análisis es la incorporación de más artículos y se realizó un análisis más detallado. En segundo lugar, no hubo sesgo de publicación. El análisis de sensibilidad encontró un resultado sólido para los efectos de la famotidina, dándole más sostenibilidad a nuestros resultados.

## **V. CONCLUSIONES**

1. Famotidina no presenta efectividad en la reducción de progresión a COVID-19 severo en pacientes hospitalizados por COVID-19
2. Famotidina no presenta efectividad en la reducción del riesgo de intubación en pacientes hospitalizados por COVID – 19.
3. Famotidina no presenta efectividad en la reducción de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID – 19.
4. Famotidina no es efectiva como tratamiento pacientes hospitalizados por COVID – 19.
5. La eficacia de famotidina no se pudo determinar debido a la escasa cantidad de artículos encontrados.

## **VI. RECOMENDACIONES**

1. Se deben realizar nuevos estudios observacionales teniendo una muestra mayor a la estudiada actualmente.
2. Realizar estudios que involucren dosis de famotidina más altas y estandarizadas, teniendo en cuenta el uso concomitante de fármacos en su población.
3. Realizar un metaanálisis incluyendo los resultados de los ensayos clínicos en marcha cuando estos finalicen, pues podrían decantar el efecto de la famotidina sobre los pacientes con COVID- 19.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) 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. 20 de febrero de 2020;382(8):727-33.
- 2) Coronavirus COVID-19 (SARS-CoV-2) | Johns Hopkins ABX Guide [Internet]. [citado 5 de junio de 2021]. Disponible en: [https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns\\_Hopkins\\_ABX\\_Guide/540747/all/Coronavirus\\_COVID\\_19\\_SARS\\_CoV\\_2?refer=true](https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540747/all/Coronavirus_COVID_19_SARS_CoV_2?refer=true)
- 3) Harrison C. Coronavirus puts drug repurposing on the fast track. Nat Biotechnol. abril de 2020;38(4):379-81.
- 4) 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. 5 de noviembre de 2020;383(19):1813-26.
- 5) 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. mayo de 2020;10(5):766-88.
- 6) Rogosnitzky M, Berkowitz E, Jadad AR. No Time to Waste: Real-World Repurposing of Generic Drugs as a Multifaceted Strategy Against COVID-19. JMIRx Med [Internet]. 30 de septiembre de 2020 [citado 5 de junio de 2021];1(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7954442/>

- 7) Jafarzadeh A, Nemati M, Khorramdelazad H, Hassan ZM. Immunomodulatory properties of cimetidine: Its therapeutic potentials for treatment of immune-related diseases. *Int Immunopharmacol.* mayo de 2019; 70:156-66.
- 8) Shoaibi A, Fortin SP, Weinstein R, Berlin JA, Ryan P. Comparative Effectiveness of Famotidine in Hospitalized COVID-19 Patients. *Am J Gastroenterol.* abril de 2021;116(4):692-9.
- 9) 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.* septiembre de 2020;159(3):1129-1131.e3.
- 10) Fan X, Liu Z, Miyata T, Dasarathy 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.* enero de 2021;160(1):455-458.e5.
- 11) Cheung KS, Hung IFN, Leung WK. Association Between Famotidine Use and COVID-19 Severity in Hong Kong: A Territory-wide Study. *Gastroenterology.* abril de 2021;160(5):1898-9.
- 12) Malone RW, Tisdall P, Fremont-Smith P, Liu Y, Huang X-P, White KM, et al. COVID-19: Famotidine, Histamine, Mast Cells, and Mechanisms. *Front Pharmacol.* 23 de marzo de 2021; 12:633680.
- 13) Broad-spectrum inhibition of coronavirus main and papain-like proteases by HCV drugs [Internet]. 2020 [citado 5 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com>

- 14) Loffredo M, Lucero H, Chen D-Y, 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* [Internet]. 8 de marzo de 2021 [citado 5 de junio de 2021];11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7940615/>
- 15) 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*. 22 de septiembre de 2020;142(12):1176-89.
- 16) 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*. 7 de diciembre de 2020;217(12).
- 17) Hogan II 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*. agosto de 2020; 63:101942.
- 18) P M, Df M, M B, E S, Rs T, Jj M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* (London, England) [Internet]. 28 de marzo de 2020 [citado 10 de junio de 2021];395(10229). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192578/>
- 19) Janowitz 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*. septiembre de 2020;69(9):1592-7.

- 20) Mather JF, Seip RL, McKay RG. Impact of Famotidine Use on Clinical Outcomes of Hospitalized Patients With COVID-19. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 26 de agosto de 2020 [citado 21 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7473796/>
- 21) Ghosh R, Chatterjee S, Dubey S, Lavie CJ. Famotidine Against SARS-CoV2: A Hope or Hype? *Mayo Clin Proc.* agosto de 2020;95(8):1797-9.
- 22) Kow CS, Abdul Sattar Burud I, Hasan SS. Use of Famotidine and Risk of Severe Course of Illness in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc.* mayo de 2021;96(5):1365-7.
- 23) 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 7 de junio de 2021]. Report No.: NCT04370262. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04370262>
- 24) Chowdhury ATMM. Role of Famotidine in the Clinical Recovery and Symptomatic Improvement of COVID-19 Patients. [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 mar [citado 7 de junio de 2021]. Report No.: NCT04504240. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04504240>
- 25) Samimagham HR, Hassani Azad M, Haddad M, Arabi M, Hooshyar D, Kazemi Jahromi 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.* 13 de octubre de 2020;21(1):848.

- 26) Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa: Ottawa Hosp Resea Insti. 2014.
- 27) Higgins J, Green S. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible en: [https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/manual\\_cochrane\\_510\\_web.pdf](https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/manual_cochrane_510_web.pdf)
- 28) A glossary of EBM terms | BMJ Best Practice [Internet]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/info/us/toolkit/ebm-tools/a-glossary-of-ebm-terms/>
- 29) 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.
- 30) 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):919-921.e3.
- 31) Zhou J, Wang X, Lee S, Wu WKK, Cheung BMY, Zhang Q, et al. Proton pump inhibitor or famotidine use and severe COVID-19 disease: a propensity score-matched territory-wide study. *Gut*. 1 de octubre de 2021;70(10):2012-3.
- 32) Brennan CM, Nadella S, Zhao X, et al. Oral famotidine versus placebo in non-hospitalised patients with COVID-19: a randomised, double-blind, data-intensive, phase 2 clinical trial. *Gut* 2022;71:879-888.

- 33) Sethia R, Prasad M, Garg PK. Famotidine and Mortality in Coronavirus Disease 2019. *Gastroenterology*. julio de 2021;161(1):361.
- 34) Malone RW. More Than Just Heartburn: ¿Does Famotidine Effectively Treat Patients with COVID-19? *Digestive Diseases and Sciences*. 2021;66(11):3672.
- 35) Role of Famotidine in the Clinical Improvement of COVID-19 Patients. - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04504240>
- 36) Application of Artificial Intelligence in COVID-19 drug repurposing. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 1 de septiembre de 2020;14(5):1027-31.
- 37) Chenchula S, Ray A, Sadasivam B. Famotidine Repurposing for Novel Corona Virus Disease of 2019: A Systematic Review. *Drug Res (Stuttg)*. julio de 2021;71(06):295-301.
- 38) 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.
- 39) 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
- 40) 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-intense, phase 2 clinical trial. Gut. 1 de mayo de 2022;71(5):879-88.

41) Multi-site Adaptive Trials for COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04370262>

42) Trial of Famotidine & N-Acetyl Cysteine for Outpatients With COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 1 de junio de 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04545008>

43) 1. Li GF, An XX, Yu Y, Jiao LR, Canarutto D, Yu G, et al. Letter: Do proton pump inhibitors influence SARS-CoV-2 related outcomes? A meta-analysis. Gut. septiembre de 2021;70(9):1806.

1.

44) IDSA <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> [Ref list]

## VIII. ANEXOS

### ANEXO 1

#### TÉRMINOS PARA LA ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

<b>P</b>	<b>E</b>	<b>C</b>	<b>O</b>
<b>Pacientes hospitalizados por infección de SARS-COV-2</b>	<b>Famotidina</b>		<b>Progresión de severidad de la enfermedad, mortalidad y necesidad de intubación.</b>

## ANEXO 2

### TÉRMINOS PARA LA ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

"Famotidine" " [MeSH]	" YM-11170 "[MeSH]	" YM11170" [MeSH]	" Famotidine Hydrochloride" [MeSH]
	" MK-208" [MeSH]	" MK 208" [MeSH]	" MK208" [MeSH]
	"YM 11170 " [MeSH]	" Pepcid" [MeSH]	
"SARS-CoV-2" [MeSH]	"Coronavirus Disease 2019 Virus"[MeSH]	"SARS CoV 2 Virus"[MeSH]	" Wuhan Coronavirus"[MeSH]
	"2019 Novel Coronavirus"[MeSH]	"SARS-CoV-2 Viruses"[MeSH]	" Coronavirus, Wuhan"[MeSH]
	" 2019 Novel Coronaviruses"[MeSH]	" Virus, SARS-CoV-2"[MeSH]	" SARS Coronavirus 2"[MeSH]
	" Coronavirus, 2019 Novel"[MeSH]	" 2019-nCoV"[MeSH]	" Coronavirus 2, SARS"[MeSH]
	" Novel Coronavirus, 2019"[MeSH]	" COVID-19 Virus"[MeSH]	" Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2"[MeSH]
	"Wuhan Seafood Market Pneumonia Virus"[MeSH]	" COVID-19 Viruses"[MeSH]	" wuhan coronavirus" "[MeSH]
	"SARS-CoV-2 Virus"[MeSH]	"Virus, COVID-19"[MeSH]	
"Intubation, Intratracheal" " [MeSH]	"Intratracheal Intubation"[MeSH]	"Intubations, Intratracheal"[MeSH]	"Endotracheal Intubation"[MeSH]
	"Intratracheal Intubations"[MeSH]	"Intubation, Endotracheal"[MeSH]	"Endotracheal Intubations"[MeSH]
	"Intubations, Endotracheal"[MeSH]		
"Critical Illness" [MeSH]	" Critical Illnesses"[MeSH]	" Illnesses, Critical" [MeSH]	" Critically Ill" [MeSH]
	" Illness, Critical" [MeSH]		
"Mortality" [MeSH]	"Mortalities"[MeSH]	"Case Fatality Rate"[MeSH]	" Case Fatality Rates"[MeSH]
	"Rate, Case Fatality"[MeSH]	"Rates, Case Fatality"[MeSH]	" CFR Case Fatality Rate"[MeSH]
	" Crude Death	" Crude Death	" Death Rate,

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