

## El perfil de tolerabilidad y seguridad de la famotidina

Resumen objetivo elaborado por el Comité Editorial de IntraMed en base al artículo

### **The Tolerability and Safety Profile of Famotidine**

de los autores

C. Howden y G. Tytgat.

El artículo original, compuesto por 19 páginas, fue editado por

**Md. Clinical Therapeutics Vol. 18, No. 1, 1996**

*La famotidina es un antagonista específico del receptor de histamina de acción prolongada. Está indicado para el tratamiento de la úlcera duodenal, la úlcera gástrica, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el síndrome de Zollinger-Ellison. Desde su introducción para el tratamiento de los trastornos ácidos en 1985, se estima que 18,8 millones de pacientes en todo el mundo han sido tratados con famotidina.*

*Presentamos un **perfil de seguridad** integral de la famotidina oral, incorporando datos de ensayos de investigación, estudios posteriores a la comercialización e informes de uso comercializado. El excelente perfil de tolerabilidad de la famotidina observado durante los ensayos de investigación se ha mantenido sustancialmente sin cambios durante la experiencia posterior a la comercialización.*

*La famotidina no se une notablemente al citocromo P-450 ni a la alcohol deshidrogenasa gástrica y, por lo tanto, no se ha asociado con interacciones farmacológicas clínicamente significativas. Generalmente se tolera bien en pacientes con disfunción cardiovascular, renal o hepática o con síndrome de Zollinger-Ellison que han tolerado dosis de hasta 800 mg al día.*

### **Introducción**

El descubrimiento en la década de 1970 de agentes específicos capaces de inhibir selectivamente la acción de la histamina (H) en el receptor H<sub>2</sub> en las células parietales revolucionó el manejo de los trastornos relacionados con el ácido. Mediante la inhibición de la secreción de ácido gástrico, los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> promueven la curación de las úlceras gástricas y duodenales y la esofagitis erosiva. Los antagonistas de los receptores de H<sub>2</sub> se encuentran entre los medicamentos recetados con mayor frecuencia en el mundo. Actual-

mente, cinco de estos agentes, cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina y roxatidina, están disponibles en todo el mundo. Como clase, los antagonistas del receptor de H<sub>2</sub> son bien tolerados y tienen una baja incidencia de efectos secundarios. La mayor parte de la literatura publicada sobre los perfiles de seguridad de agentes individuales se deriva de estudios clínicos de indicaciones específicas.

Sin embargo, el uso generalizado de los antagonistas de los receptores H, exige una revisión exhaustiva de toda la información disponible sobre posibles problemas de seguridad que

pueden haber surgido con una experiencia clínica más extensa. Dicha revisión es particularmente oportuna dada la posibilidad de cambiar la disponibilidad de estos medicamentos de prescripción solo a venta libre, como ya ha ocurrido en algunos países.

## **Ensayos de investigación de famotidina**

Un total de 7483 pacientes se inscribieron en 27 ensayos de famotidina en úlcera duodenal o gástrica, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), síndrome de Zollinger-Ellison (ZES), úlcera anastomótica o dispepsia.

Todos menos dos ensayos se realizaron en condiciones de diseño paralelo y doble enmascarado con placebo u otro antagonista del receptor H, como control. Los otros dos estudios se realizaron en pacientes con ZES en condiciones abiertas.

Los pacientes tenían un diagnóstico primario de úlcera gástrica (6 ensayos, 1249 pacientes), úlcera duodenal (4 ensayos, 2564 pacientes), ERGE (12 ensayos, 2581 pacientes), úlcera o dispepsia anastomótica (3 ensayos, 1063 pacientes) y ZES (2 ensayos, 26 pacientes). De estos 7483 pacientes, 4966 recibieron tratamiento con famotidina oral, 1630 con placebo, 765 con ranitidina y 96 con gefarnato; Los 26 pacientes con ZES recibieron famotidina sola o en combinación con otras terapias.

Entre los pacientes tratados con famotidina, el 61% eran hombres, el 82% eran blancos y la edad media general fue de 46,3 años (rango, 17 a 96 años). Las distribuciones de edad, sexo y raza de los pacientes que recibieron famotidina fueron similares a los pacientes que recibieron agentes de comparación. La mayoría de los pacientes (4544, 61%) recibieron tratamiento diario con drogas por más de 30 días. Casi el

70% (3418) de los pacientes tratados con famotidina fueron tratados con una dosis diaria total de 40 mg. Los pacientes fueron tratados con una dosis fija, excepto en los dos ensayos en ZES donde las dosis fueron tituladas. Los datos de los 26 pacientes con ZES están excluidos porque sus dosis diarias fueron tituladas.

## **Eventos clínicos adversos**

La incidencia de eventos adversos graves que ocurrieron en pacientes tratados con famotidina fue similar a la de los pacientes tratados con placebo. Se informaron seis muertes en pacientes tratados con famotidina en los estudios analizados; cinco se consideraron definitivamente no relacionadas con el tratamiento del estudio, y una se consideró probablemente no relacionada. Se informaron eventos adversos clínicos no fatales graves en 66 pacientes tratados con famotidina. Tres de estos (miositis, una gran convulsión y un episodio de hemorragia gastrointestinal) se consideraron relacionados con el fármaco.

El perfil de tolerabilidad de la famotidina fue constante independientemente de la duración del tratamiento. Tanto los porcentajes generales de pacientes que informaron al menos un evento adverso clínico como la distribución de eventos adversos por sistema corporal fueron similares en los ensayos de uso agudo (a corto plazo) y de mantenimiento de famotidina.

## **Eventos adversos de laboratorio**

Las proporciones de pacientes con al menos un evento adverso de laboratorio fueron similares en los grupos de tratamiento de famotidina y de comparación, al igual que las frecuencias de eventos adversos de laboratorio individuales. Los eventos adversos de laboratorio más comúnmente reportados en todos los grupos de

tratamiento fueron aspartato aminotransferasa (AST) elevada niveles de alanina aminotransferasa (ALT).

Las incidencias generales de niveles elevados de AST y ALT en cada uno de los grupos de tratamiento, excluyendo pacientes con ZES, fueron las siguientes: famotidina, 1.8% y 2.2%; placebo, 2.3% y 2.7%; ranitidina, 1.3% y 2.0%; y gefarnato, 0% y 1.2%, respectivamente.

No hubo tendencias relacionadas con la dosis para ninguno de los eventos adversos de laboratorio en el grupo de famotidina con la posible excepción de los cambios en los niveles de creatinina sérica. Se encontraron niveles elevados de creatinina sérica en 0.2%, 0.4% y 0.9% de los pacientes tratados con dosis diarias de 20 mg, 40 mg y 60 mg o más, respectivamente. Ninguno de los eventos adversos de laboratorio relacionados con la creatinina sérica se consideró grave. La incidencia general en el grupo de famotidina (0,5%) fue comparable a la de los pacientes tratados con placebo (0,4%) o ranitidina (0,5%). La explicación de los cambios observados en los niveles medios de creatinina sérica no está clara, ya que la famotidina no parece alterar la secreción tubular renal de creatinina.

### **Estudios de vigilancia post-comercialización**

La tolerabilidad de la famotidina se evaluó adicionalmente en varios ensayos clínicos realizados después de que el medicamento fuera aprobado para uso clínico. Los datos están disponibles para 71.607 pacientes tratados con famotidina en estudios posteriores a la comercialización, lo que representa aproximadamente 13.000 pacientes-años de experiencia. En general, estos estudios no utilizaron un estándar uniforme de recopilación de datos. En la

mayoría de los casos, se llevaron a cabo en entornos menos supervisados que los estudios de investigación. Sin embargo, proporcionan información importante sobre la tolerabilidad de la famotidina en una gran cohorte de pacientes, lo que permite la identificación potencial de reacciones adversas poco frecuentes.

La mayoría de los eventos adversos informados fueron coincidentes o relacionados con la enfermedad, y solo ocho se informaron específicamente como reacción adversa a la famotidina. Estos ocho incluyeron dos informes de dolor de cabeza y un informe de rubor, insomnio, onicólisis, fotosensibilidad, erupción cutánea y aumento de peso. Hubo 331 muertes que ocurrieron dentro de los 12 meses de la primera fecha de prescripción de famotidina. La edad media de los pacientes que murieron (71 años) fue considerablemente mayor que la de toda la población de estudio (53 años). Las causas más comunes de muerte fueron el cáncer y la cardiopatía isquémica, lo que sería coherente con la distribución por edad de los pacientes.

### **Uso comercializado**

Los eventos adversos graves individuales más comunes informados durante el uso comercializado con famotidina fueron muerte y trastornos psicológicos, seguidos de hepatitis, trombocitopenia y erupción cutánea. Estos también se han informado con otros antagonistas de los receptores H2. Aunque es posible que no se hayan identificado afecciones adicionales raras y graves relacionadas con la famotidina a través del sistema de informe espontáneo, es poco probable que tengan una incidencia de más de 1 en 100.000 pacientes.

### **Perfil de seguridad general de Famoti-**

## dina

La evidencia clínica acumulada de ensayos de investigación, estudios posteriores a la comercialización e informes de uso comercializado indican que la famotidina es bien tolerada. Sin embargo, ciertos eventos de posibles consecuencias clínicas merecen una discusión especial. Estos eventos incluyen posibles interacciones farmacológicas, el riesgo de desarrollo de eventos adversos cardiovasculares o hematológicos, el uso de famotidina en pacientes con insuficiencia renal o hepática y el uso de famotidina durante el embarazo.

### Interacciones con drogas

A través de su unión al citocromo P-450, algunos antagonistas de los receptores de H<sub>2</sub> pueden alterar el perfil farmacocinético de los fármacos metabolizados por ese sistema. La famotidina tiene una **baja afinidad** por el citocromo P-450,4g5 y, por lo tanto, es poco probable que induzca clínicamente alteraciones significativas en el metabolismo oxidativo del fármaco. De hecho, los estudios en humanos han demostrado que la famotidina no afecta el aclaramiento de diazepam, fenitoína, o procainamida. Además, las proporciones medias de tiempo de protrombina no se alteraron después del tratamiento concomitante con famotidina y warfarina en comparación con el tratamiento con warfarina solamente.

La teofilina no se modificó en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) a largo plazo que recibieron tratamiento concomitante con 40 mg de famotidina una vez al día durante 4 días. Estos resultados están de acuerdo con un estudio que no encontró ningún efecto de la famotidina sobre el aclaramiento de teofilina en voluntarios sanos. En contraste, Dal Negro et al<sup>2</sup> informaron que

el aclaramiento de teofilina se retrasó significativamente después de 8 días de terapia con famotidina (40 mg al acostarse) en siete pacientes con EPOC y enfermedad por úlcera péptica. Sin embargo, este estudio utilizó un diseño de etiqueta abierta no comparativo, y la población del estudio tenía niveles de teofilina inusualmente bajos al inicio del estudio.

Recientemente, este estudio se repitió con 14 pacientes con EPOC en un diseño cruzado aleatorio, de doble enmascaramiento, de tres períodos, que comparó famotidina 40 mg dos veces al día con cimetidina 800 mg dos veces al día y placebo. La famotidina no tuvo ningún efecto sobre el medio de eliminación o eliminación de teofilina en ese estudio. Se ha demostrado que la famotidina no tiene ningún efecto sobre los niveles de alcohol en sangre en humanos. En un estudio abierto, no controlado, 22 de 24 hombres con un metabolismo de primer paso para el etanol superior al 60%, la famotidina aumentó los niveles medios de alcohol en sangre en 1.7 mg / dL (rango, 6.1 a 9.0 mg / dL). Esta cantidad no daría lugar a un cambio detectable en el comportamiento humano. Los investigadores concluyeron que sus resultados habían sido influenciados por la regresión a la media. El peso de la evidencia indica que la famotidina no altera apreciablemente los niveles de alcohol en la sangre. La famotidina no se ha asociado con embriaguez inesperada o deterioro del comportamiento con la ingestión de etanol.

### Efectos cardiovasculares

El potencial farmacológico para que los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> ejerzan efectos inotrópicos negativos ha sido un tema de considerable interés. La mayoría de los investigadores no han detectado ningún efecto nocivo de la famotidina intravenosa u oral en la diná-

mica cardiovascular.

Un grupo de investigadores informó que la famotidina oral ejerce un efecto inotrópico negativo medido por intervalos de tiempo sistólicos y cardiografía de impedancia. En un estudio de este grupo, los pacientes recibieron nifedipina 12 mg cuatro veces al día o nifedipina más famotidina 40 mg una vez al día durante 1 semana. El volumen sistólico y el gasto cardíaco disminuyeron significativamente en el grupo de famotidina. En un segundo estudio, 10 pacientes recibieron diariamente placebo, cimetidina 800 mg, ranitidina 300 mg y famotidina 40 mg, cada uno administrado durante 1 semana de acuerdo con un diseño cruzado de cuatro períodos. La cimetidina y la ranitidina no afectaron la dinámica cardiovascular, mientras que se informó que la famotidina disminuía el volumen sistólico y el gasto cardíaco y aumentaba la proporción del período de pre-eyección al período de eyección ventricular izquierda.

Estos hallazgos entran en conflicto con los hallazgos de otros grupos, que no han demostrado ningún efecto negativo de la famotidina oral en la dinámica cardiovascular utilizando técnicas de monitoreo no invasivas similares o más sofisticadas. En un estudio más reciente, los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y disfunción ventricular izquierda fueron asignados al azar a un estudio cruzado de doble enmascaramiento de famotidina, cimetidina y placebo. Al utilizar la ecocardiografía bidimensional, no se observaron efectos significativos sobre la fracción de eyección o los cambios en la tensión de la pared sistólica final: relaciones de volumen. Por lo tanto, el peso de la evidencia clínica disponible sugiere que la famotidina **no afecta** la dinámica cardiovascular en humanos. Específicamente, la famotidina no parece ejercer efectos inotrópicos negativos en el co-

razón humano.

La famotidina ha sido generalmente bien tolerada con respecto al sistema cardiovascular. No se informaron eventos adversos cardiovasculares específicos con una incidencia de 1% o más en los ensayos de investigación o automedicación. Además, la tasa general informada de eventos adversos cardiovasculares entre los pacientes tratados con famotidina en estos ensayos fue comparable a la observada en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos adversos graves asociados con el uso comercializado de famotidina es menor a 1 por 100.000 pacientes.

### Efectos hematológicos

Se han observado diversas discrasias sanguíneas, como trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis y pancitopenia informadas con antagonistas de los receptores H. La prevalencia informada de eventos adversos hematológicos con cimetidina es de 0.01% a 0.7%. La incidencia de discrasias sanguíneas graves con famotidina es similarmente baja, con solo tres eventos reportados en estudios de investigación. Estos informes fueron un caso de trombocitopenia, aumento de los recuentos de leucocitos y de neutrófilos en banda, y leucocitosis; ninguno fue fatal. La incidencia informada de discrasias sanguíneas graves durante el uso comercializado de famotidina es inferior a 1 por cada 100.000 pacientes.

### Uso en insuficiencia renal

Aunque su ruta principal de eliminación es a través del riñón, la famotidina generalmente se tolera bien en pacientes con insuficiencia renal. A medida que disminuye la función renal, hay una disminución correspondiente en el aclaramiento renal del fármaco. En pacientes con in-

suficiencia renal grave, definida como un aclaramiento de creatinina de 110 ml / min, la vida media de eliminación de la famotidina puede superar las 20 horas. Aunque no se ha asociado ninguna toxicidad relacionada con el fármaco con altas concentraciones plasmáticas de famotidina, se recomienda reducir la dosis de famotidina o aumentar el intervalo entre las dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

### **Uso en insuficiencia hepática**

La vida media de eliminación plasmática de la famotidina no cambia en pacientes con hepatitis crónica o cirrosis alcohólica con función renal normal. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en función de la enfermedad hepática. La vida media de la famotidina se prolonga significativamente y el aclaramiento corporal total se reduce en pacientes con cirrosis descompensada en asociación con un aclaramiento de creatinina disminuido.

Aunque los niveles séricos elevados de AST o ALT fueron los eventos adversos de laboratorio más comúnmente reportados en los ensayos de investigación, la incidencia de eventos adversos graves relacionados con el hígado es muy baja. A partir del 3 de mayo de 1992, hubo 70 informes de eventos adversos hepáticos de ensayos en investigación, estudios posteriores a la comercialización y uso comercializado. De esos informes, solo 16 se consideraron posiblemente relacionados con la famotidina.

### **Uso durante el embarazo**

**No se recomienda** el uso de antagonistas de los receptores de H<sub>2</sub>, incluida la famotidina, durante el embarazo, ya que no se ha demostrado la seguridad y la eficacia en esta población. Datos limitados sugieren que el uso involuntario de famotidina en el embarazo no está asociado con un riesgo significativo para la madre o el feto.

laboratorio de famotidina en el embarazo no está asociado con un riesgo significativo para la madre o el feto.

Laboratorios de investigación de Merck han recibido 52 informes de embarazo en pacientes tratadas con famotidina oral durante estudios de investigación y post-comercialización o uso comercializado. La mayoría de las mujeres descontinuaron la terapia con famotidina cuando se diagnosticó el embarazo, aunque el medicamento continuó en un paciente que dio a luz a un bebé normal a término. De los 52 embarazos reportados, 26 terminaron con el parto de bebés normales y sanos; 4 fueron terminados por razones no médicas; 6 se asociaron con abortos espontáneos; y 1 terminó en muerte fetal intrauterina.

No hay información disponible sobre los 15 embarazos restantes. De los seis abortos espontáneos, el médico informante consideró que cinco probablemente no estaban relacionados con la terapia con famotidina o que no estaban relacionados con ellos. Un aborto espontáneo que ocurrió el día 24 de gestación en una paciente que había recibido 40 mg de famotidina a la hora de acostarse durante 6 meses antes de ser diagnosticada como embarazada se consideró relacionado con el medicamento. No se realizó una evaluación histológica del feto y no hay información adicional disponible.

### **Conclusiones**

Esta revisión exhaustiva de los datos de tolerabilidad y seguridad de la famotidina oral indica que se tolera bien. En los ensayos controlados en investigación en el tratamiento agudo y de mantenimiento de la úlcera duodenal y gástrica, ERGE, ZES y en el autocontrol de la indigestión ácida y la acidez estomacal, la frecuencia y

el tipo de eventos adversos entre los pacientes tratados con famotidina fueron comparables a los resultados para los pacientes tratado con un agente de comparación. En general, no se observaron diferencias relacionadas con la dosis en la incidencia de eventos adversos clínicos o de laboratorio entre los pacientes tratados con famotidina en estos ensayos de investigación. Del mismo modo, las tasas informadas de eventos adversos clínicos fueron similares en pacientes de mayores de 65 años de edad y pacientes menores de 65 años. La famotidina también fue bien tolerada en el uso a largo plazo. El perfil de eventos adversos en pacientes que recibieron terapia de mantenimiento con famotidina durante los ensayos de investigación fue comparable al observado en los estudios de terapia aguda.

El perfil de tolerabilidad de la famotidina observado durante los ensayos de investigación

se ha mantenido sustancialmente sin cambios durante la experiencia posterior a la comercialización. Aunque se identificaron varios eventos adversos con incidencias inferiores a 1 de cada 100.000 pacientes durante los estudios de vigilancia posteriores a la comercialización o durante el uso comercializado, la mayoría de estos eventos se han reconocido previamente durante la terapia con otros antagonistas de los receptores.

Al igual que otros antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, la famotidina se asocia con aumentos reversibles en los niveles séricos de AST y ALT, aunque es rara la lesión hepática significativa. Debido a que la famotidina no se une notablemente al citocromo P-450 ni a la alcohol deshidrogenasa gástrica, no se ha asociado con interacciones farmacológicas clínicamente significativas. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Copyright © IntraMed, 1997-2020. [www.intramed.net](http://www.intramed.net)

