

18 de marzo de 2020

Ibuprofeno y COVID-19

Respecto de las informaciones surgidas sobre el peligro de usar ibuprofeno en infecciones por COVID-19, se desea comunicar que entre el 15 y el 18 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) y algunas Autoridades Reguladoras como la EMA, el NHS del Reino Unido, la AEMPS en España y la HPRA en Irlanda han manifestado que **no existe evidencia actualmente que permita afirmar un agravamiento de la infección por COVID-19 con el ibuprofeno u otros AINEs**. La EMA recomienda incluso que, cuando se comience el tratamiento de fiebre o dolor en el caso de infección por COVID-19 los pacientes y los profesionales consideren las opciones disponibles incluyendo paracetamol y antiinflamatorios no esteroides.

En síntesis (ver información adicional debajo), *y hasta que se generen evidencias adicionales*, creemos adecuada la aproximación sugerida por el NHS de UK, que reconociendo la falta de pruebas respecto de efectos perjudiciales del ibuprofeno en infecciones por covid-19 no aconseja suspender tratamientos con este medicamento, pero en caso de iniciarlos prioriza el uso de paracetamol para tratar los síntomas de la infección.

Antecedentes.

El 11 de marzo de 2020, The Lancet publicó en un comentario la teoría de que el ibuprofeno puede incrementar la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), lo que facilitaría el desarrollo de una infección severa y fatal con COVID-19ⁱ. No obstante, al momento, esta hipótesis está pendiente de ser confirmada mediante diseños experimentales específicos; particularmente dado que la formulación de la hipótesis (y no una confirmación) se hizo en el contexto de tratamientos para diabetes e hipertensión.

Posteriormente, el 14 de marzo, el Ministro de Salud de Francia Olivier Véran anunció, a través de su cuenta de Twitter, que la toma de antiinflamatorios como el ibuprofeno y la cortisona podría ser un factor agravante de la infección por COVID-19ⁱⁱ. El día 16 de marzo, la Red Francesa de Centros Regionales de Farmacovigilancia (RFCRPV) reiteró esta información, alertando a la población a no utilizar Anti-Inflamatorios No Esteroides (AINEs) indicando que existe un número importante de notificaciones de infecciones graves en adultos (cutáneas, orofaríngeas, respiratorias) que tomaban AINEs. Se mencionó, igualmente, el riesgo establecido de superinfección en el caso de varicela, asociado al consumo de estos medicamentosⁱⁱⁱ y la existencia de trabajos previos dónde se asociaba el aumento de complicaciones supurativas con el uso de antiinflamatorios no esteroides en neumonías comunitarias.

En Francia, en Marzo de 2019, los Centros Regionales de Farmacovigilancia de Tours y Marsella realizaron un estudio de farmacovigilancia^{iv} con el objetivo de investigar el riesgo de complicaciones infecciosas graves asociadas al consumo de AINEs en adultos y niños, con especial énfasis en los dos AINEs más utilizados indicados para el tratamiento de la fiebre y el dolor moderado. El objetivo de este estudio fue determinar si estas complicaciones infecciosas graves estaban favorecidas por la presencia del AINE o si ellas reflejaban simplemente la evolución de la patología infecciosa inicial. De todos los casos notificados desde el año 2000, se seleccionaron 337 casos de complicaciones infecciosas con ibuprofeno y 49 casos con ketoprofeno (teniendo en cuenta únicamente los casos más graves en niños o adultos – frecuentemente jóvenes) sin factores de riesgo o comorbilidades. Los desenlaces eran infecciones severas de la piel y tejidos blandos (dermohipodermatitis, fascitis necrotizantes, entre otras), sepsis, infecciones pleuropulmonares (neumonías complicadas – absesos, pleuresías), infecciones neurológicas (absesos cerebrales), entre otras; dando origen a hospitalizaciones, secuelas o incluso la muerte. Estas complicaciones infecciosas (esencialmente causadas por estreptococos o neumococos) se observaron después de periodos cortos de tratamiento (2-3 días) cuando un AINE se asociaba a una antibioticoterapia. Ocurrieron cuando el ibuprofeno o el ketoprofeno se prescribieron o tomaron automedicados para la fiebre, pero también en diversas otras circunstancias como lesiones cutáneas benignas de aspecto inflamatorio (reacciones locales, picaduras de insecto), manifestaciones respiratorias (tos, infección pulmonar) u otras (disfagia, angina, otitis). Debe tenerse en cuenta, como limitación importante que estas evaluaciones fueron hechas en base a reportes de farmacovigilancia y no de estudios.

El análisis de estos casos, así como el análisis de los datos de la literatura (algunos estudios experimentales y farmacoepidemiológicos previos) sugerirían que estas infecciones, particularmente causadas por estreptococos, podrían agravarse al tomar los AINEs mencionados. En 2019, la Agencia Nacional de Seguridad de Medicamentos y Productos Sanitarios (ANSM) de Francia advirtió a los profesionales sanitarios, los pacientes y los cuidadores sobre el riesgo de complicaciones infecciosas graves que podrían tener consecuencias serias para la salud de los pacientes. La ANSM dirigió estos hallazgos a sus contrapartes en los países vecinos^v; y solicitó a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) una revisión sobre este riesgo. Esta revisión inició en mayo de 2019 y está a cargo del Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC).

Conclusión.

- Las evidencias anteriormente mencionadas sobre efectos del ibuprofeno en infecciones no se basan y no son extrapolables a la infección con COVID-19.
- Se espera que la revisión del riesgo de incremento en procesos infecciosos asociado a ibuprofeno y ketoprofeno, actualmente en manos del PRAC de la EMA, concluya en mayo de 2020.
- Entre el 15 y el 18 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) y algunas Autoridades Reguladoras como la EMA, el NHS del Reino Unido, la AEMPS en España y la HPRA en Irlanda han manifestado que **no existe evidencia actualmente que permita afirmar un agravamiento de la infección por COVID-19 con el ibuprofeno u otros AINES^{vi,vii,viii}**. La EMA recomienda incluso que, cuando se comience el tratamiento de fiebre o dolor en el caso de infección por COVID-19 los pacientes y los profesionales consideren las opciones disponibles incluyendo paracetamol y antiinflamatorios no esteroides.
- En síntesis, y hasta que se generen evidencias adicionales, creemos adecuada la aproximación sugerida por el NHS de UK, que reconociendo la falta de evidencias respecto de efectos perjudiciales del ibuprofeno en infecciones por covid-19 no aconseja suspender tratamientos con este medicamento, pero en caso de iniciarlos prioriza el uso de paracetamol para tratar los síntomas de la infección ^{ix}.

Referencias

ⁱ Fang, L., Karakiulakis, G., Roth, M. (2020) Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Disponible en:

[https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30116-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30116-8/fulltext)

ⁱⁱ Olivier Véran : <https://twitter.com/olivierveran/status/1238776545398923264>

ⁱⁱⁱ COVID-19 : pas d'AINS ! et respect de bon usage du paracétamol... Disponible en :

<https://www.rfcrpv.fr/covid-19-pas-dains-et-respect-du-bon-usage-du-paracetamol/>

^{iv} Rapport d'expertise – Infections bactériennes graves (de la peau et des tissus mous, pleuro-pulmonaires, neurologiques et ORL) rapportées avec l'ibuprofène ou le ketoprofène dans le traitement symptomatique de la fièvre ou de douleur non rhumatologique. Disponible en :

<https://www.ansm.sante.fr/content/download/159487/2090277/version/1/file/Rapport+ PV AINS-Tours Marseille +2019.pdf>

^v RAPS – EU Regulatory Roundup: France's ANSM warns about NSAIDs following safety review.

Disponible en: <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/4/eu-regulatory-roundup-frances-an-sm-warns-about-n>

^{vi} Declaración HPRA Disponible en: [https://www.hpra.ie/homepage/medicines/news-](https://www.hpra.ie/homepage/medicines/news-events/item?t=/covid-19-infection-anti-inflammatory-and-anti-hypertensive-medicines&id=2d2c0d26-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0)

[events/item?t=/covid-19-infection-anti-inflammatory-and-anti-hypertensive-medicines&id=2d2c0d26-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0](https://www.hpra.ie/homepage/medicines/news-events/item?t=/covid-19-infection-anti-inflammatory-and-anti-hypertensive-medicines&id=2d2c0d26-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0)

^{vii} Declaración AEMPS Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/2020-medicamentososohumano-3/la-aemps-informa-que-ningun-dato-indica-que-el-ibuprofeno-agrave-las-infecciones-por-covid-19/>

^{viii} Declaración EMA. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>

^{ix} NHS Declaración: <https://www.nhs.uk/medicines/paracetamol-for-adults/>