

<b>Título</b>	Resumen de evidencia: Uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en personas con COVID-19
<b>Código de Identificación</b>	03172020ELIH
<b>Área Solicitante</b>	COVID-191. Comité de Crisis en Salud Pública Keralty
<b>Nombre</b>	COVID-191. Comité de Crisis en Salud Pública Keralty
<b>Fecha de Respuesta</b>	17 03 2020
<b>Fecha de actualización</b>	31 07 2020

**Pregunta 1: ¿Está indicado el uso de AINE (Ibuprofeno) en el manejo de pacientes confirmados con COVID-19?**

**Metodología:** Se realizó una Revisión Sistemática Rápida (Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas. Instituto Global de Excelencia Clínica. 2019)

**Términos de Búsqueda:** COVID 19, ibuprofen, Non Esferoidal Antiinflammatory Drugs.

**Tipos de estudio:** Guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas de la literatura (RSL), metaanálisis, ensayos clínicos y otros estudios primarios.

**Fuentes de Información:** Medline, Scopus.

**Antecedentes:** Funcionarios de Salud Franceses sugieren que se han informado eventos adversos graves con el uso de AINEs, como ibuprofeno en pacientes con COVID-19 y recomiendan el tratamiento con acetaminofén. Los comentarios parecen haber surgido por reportes de experiencia de su uso en el suroeste de Francia, informando cuatro casos de pacientes jóvenes con COVID-19 sin problemas de salud subyacentes que desarrollaron síntomas graves después de usar medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en la etapa inicial de sus síntomas. Esta situación ha generado dudas sobre el papel de los AINE en el manejo de pacientes afectados por el COVID 19 y un sinnúmero de posiciones en revistas científicas y de divulgación general, siendo los más relevantes:

1. Jean-Louis Montastruc, profesor de farmacología médica y clínica en el Hospital de la Universidad Central de Toulouse: “tales efectos nocivos de los AINE no serían una sorpresa dado que desde 2019, con el asesoramiento de la Agencia Nacional para la Seguridad de los Medicamentos y Health Products, se ha dicho a los trabajadores de salud franceses que no traten la fiebre o las infecciones con ibuprofeno”.
2. En el Reino Unido, Paul Little, profesor de investigación de atención primaria en la Universidad de Southampton comenta “El sentimiento general es que el consejo francés es bastante sensato. Ahora hay una considerable literatura de estudios de casos y controles en varios países, respecto a que la prolongación de la enfermedad y sus complicaciones tanto sépticas como cardiovasculares pueden ser más comunes cuando se usan antiinflamatorios no esteroideos”.

3. Ian Jones, profesor de virología en la Universidad de Reading, comenta “las propiedades antiinflamatorias del ibuprofeno podrían "amortiguar" el sistema inmunitario, lo que podría retrasar el proceso de recuperación. Agrega además que basado en las similitudes entre el nuevo virus (SARS-CoV-2) y el SARS I, la COVID-19 está implicado con la vía de la enzima convertidora de angiotensina, la cual regula la concentración de agua y sal en la sangre y podría contribuir a la neumonía.
4. El Dr. Rupert Beale, líder del grupo en biología celular de la infección en el Instituto Francis Crick, dijo: "Hay buenas razones para evitar el ibuprofeno, ya que puede exacerbar la lesión renal aguda causada por cualquier enfermedad grave, incluida la enfermedad grave de Covid-19"

**Resumen de la Evidencia:** La búsqueda realizada no encontró ninguna evidencia sobre el uso de ibuprofeno en el manejo específico de pacientes con COVID-19 y tal como lo afirma la Agencia Española del Medicamento “No existen datos que asocien el uso de AINES con agravamiento de la infección por COVID 19” (1).

Sin embargo, existe evidencia indirecta derivada de estudios clínicos:

1. Estudio controlado aleatorizado, factorial de grupo paralelo pragmático abierto, que evalúa estrategias de analgesia e inhalación de vapor para infecciones del tracto respiratorio en pacientes mayores de 3 años con infecciones agudas del tracto respiratorio atendidos en Atención Primaria en el Reino Unido, evidenciando que los pacientes con infecciones respiratorias con manifestaciones como tos, resfriados y dolor de garganta a los que su médico de cabecera les recetó ibuprofeno en lugar de paracetamol tenían más probabilidades de sufrir enfermedades o complicaciones graves (2).
2. Estudio de cohorte prospectiva, que evalúa, si la exposición a los AINE antes del ingreso hospitalario en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) está asociada con el desarrollo de complicaciones pleurales o un absceso pulmonar. En análisis multivariados, dos factores se asociaron independientemente con el desarrollo de complicaciones pleuro parenquimatosas: ingesta de AINE [Odds Ratio (OR) = 2.57 [1.02-6.64]; p = 0.049] y abuso de alcohol (OR = 2.68 [1.27-5.69]; p = 0.01). Lo cual sugiere que los AINE utilizados en pacientes jóvenes y sanos, pueden empeorar el curso de la NAC, retardando el inicio del tratamiento y generando una mayor tasa de complicaciones pleuropulmonares (3).
3. Una revisión sistemática rápida hecha por la OMS y publicada en abril 19 de 2020 encontró que no había asociación entre el consumos de AINES y agravamiento de infección respiratoria “Se incluyó un total de 73 estudios (28 estudios en adultos, 46 estudios en niños y un estudio en adultos y niños). Todos los estudios se ocuparon de las infecciones respiratorias virales agudas o las afecciones causadas comúnmente por virus respiratorios, pero ninguno abordó específicamente el COVID-19, el SARS o el MERS. La revisión mostró pruebas de muy baja certeza sobre la mortalidad en adultos y niños. No están claros los efectos de los AINES en el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico y de infarto de miocardio en adultos con infecciones respiratorias agudas. Las pruebas de certeza moderada a alta mostraron poca o ninguna diferencia entre el ibuprofeno y el acetaminofeno

- (paracetamol) entre los niños con fiebre con respecto a los efectos sobre la muerte por todas las causas, la hospitalización por cualquier causa, la insuficiencia renal aguda y la hemorragia gastrointestinal aguda. No hubo pruebas relativas a los efectos del uso de AINES en la utilización de la atención sanitaria aguda, las medidas explícitas de calidad de vida o la supervivencia a largo plazo” (OMS, 2020)
4. NICE, de Reino Unido, en una revisión rápida concluye igual que la OMS que no hay evidencia de efectos deletereos de los AINES y concluyen que “las pruebas disponibles indican que, aunque los efectos antiinflamatorios de los AINES reducen los síntomas agudos (como la fiebre), es posible que no tengan ningún efecto en los resultados a largo plazo o que los empeoren, posiblemente ocultando los síntomas del empeoramiento de la infección aguda de las vías respiratorias. Se necesitan más pruebas para confirmar esto, y para determinar si estos resultados también se aplican a infecciones como la COVID-19.” (NICE, 2020).
  5. En una revisión sistemática de Yousefifard et al (2020) encontró que los AINES podrían tener un efecto positivo en el manejo de las infecciones respiratorias “Se incluyeron seis ensayos clínicos. No se ha realizado ningún ensayo clínico sobre las infecciones por COVID-19, Síndrome Respiratorio Agudo Severo y Síndrome Respiratorio del Medio Oriente. Los estudios muestran que el ibuprofeno y el naproxeno no sólo tienen efectos positivos en el control de los síntomas del resfriado, sino que tampoco causan efectos secundarios graves en las infecciones por rinovirus. Además, se comprobó que la combinación de claritromicina, naproxeno y oseltamivir da lugar a una disminución de la tasa de mortalidad y de la duración de la hospitalización en los pacientes con neumonía causada por la gripe.” (Yousefifard et al., 2020).
  6. En una revisión sistemática de Sodhi et al (2020) se encontró que los AINES se asociaban a complicaciones en todos los casos de neumonía tanto niños como adultos “La estrategia de búsqueda identificó 1.721 posibles estudios a través de las cinco bases de datos primarias y las listas de referencia de búsqueda. De éstos, diez estudios cumplieron los criterios de inclusión, entre ellos: cinco estudios de casos y controles anidados, dos estudios de casos y controles basados en la población y tres estudios de cohortes. En total, se incluyeron 59.724 adultos de cuatro de los estudios (rango 57-59.250) y 1.217 niños de cinco estudios (rango 148-540). Todos los estudios informaron de una asociación positiva entre el uso de AINES y el riesgo de complicaciones asociadas a la neumonía, incluyendo estudios tanto en poblaciones pediátricas (rango de OR/RR: 1,9-6,8) como adultas (rango de OR/RR: 1,8-8,1)” (Sodhi et al., 2020).

Se encontraron otros estudios de cohortes retrospectivos y prospectivos en la búsqueda publicados, sin revisión de pares y con problemas metodológicos sobre el uso de AINES en el contexto de infección de COVID-19, no se incluyeron en este documento para poder centrarnos sobre evidencia de mejor calidad.

#### **Recomendaciones:**

1. En este momento no existen datos que soporten la asociación entre ibuprofeno y exacerbación de la infección por COVID 19, no obstante, existe evidencia indirecta que en pacientes con infección respiratoria o NAC, el uso de AINES puede retrasar la identificación de los síntomas y estar asociado a complicaciones.
2. Está descrito que el ibuprofeno puede enmascarar los síntomas en otras infecciones retrasando su diagnóstico.
3. El perfil de seguridad (renal, hepática, gastrointestinal, cardiovascular) es determinante de la selección para el manejo sintomático de esta infección.

4. Actualmente no hay pruebas sólidas de que el ibuprofeno pueda empeorar en el contexto de COVID-19. Sin embargo, hasta que tengamos más información, las personas deben tomar paracetamol o acetaminofén para tratar los síntomas del coronavirus, a menos que su médico indique cualquier contraindicación.

### Recomendaciones para los pacientes:

1. **Se recomienda** de manera preferencial el uso de paracetamol o acetaminofén para tratar los síntomas asociados con COVID-19 a las dosis indicadas por su médico.
2. **No se recomienda** el uso o la auto formulación de AINE (por ejemplo: ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, entre otros), en razón a los efectos secundarios tanto renales como gastrointestinales, particularmente en personas con factores de riesgo.

### Bibliografía:

1. <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2020-medicamentosusohumano-3/la-aemps-informa-que-ningun-dato-indica-que-el-ibuprofeno-agrave-las-infecciones-por-covid-19/>
2. Little P, Moore M, Kelly J, et al. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ*. 2013;347:f6041. Published 2013 Oct 25. doi:10.1136/bmj.f6041
3. Basille, D., Plouvier, N., Trouve, C. et al. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs may Worsen the Course of Community-Acquired Pneumonia: A Cohort Study. *Lung* 195, 201–208 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9973-1>
4. Ibuprofeno. Ficha Técnica. AEMPS. Revisión Enero/2020 [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71436/FichaTecnica\\_71436.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71436/FichaTecnica_71436.html.pdf)
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2020). The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19. Consultado el 29 de julio de 2020 en [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19)
6. National Institutes for Clinical Excellence (NICE). (2020). Consultado en el 30 de julio de 2020 en <https://www.nice.org.uk/advice/es23/evidence/evidence-review-pdf-8717218669>
7. Yousefifard, M., Zali, A., Zarghi, A., Madani Neishaboori, A., Hosseini, M., & Safari, S. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs in management of COVID-19; A systematic review on current evidence. *International journal of clinical practice*, e13557. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13557>
8. Robb, C. T., Goepf, M., Rossi, A. G., & Yao, C. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins and COVID-19. *British journal of pharmacology*, 10.1111/bph.15206. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/bph.15206>
9. Sodhi, M., Khosrow-Khavar, F., FitzGerald, J. M., & Etminan, M. (2020). Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Risk of Pneumonia Complications: A Systematic Review. *Pharmacotherapy*, 10.1002/phar.2451. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/phar.2451>

