



Boletín Farmacológico

Departamento de Farmacología y Terapéutica
HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

ESPECIAL COVID-19

Marzo/2020

Infección COVID-19: USO DE AINE

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Udelar
- 23 de marzo 2020 -

La evidencia sobre los aspectos farmacoterapéuticos es muy dinámica por lo que diariamente surgen nuevas actualizaciones. Por esa razón, desde el Departamento de Farmacología y Terapéutica nos hemos propuesto analizar de forma periódica y difundir adecuadamente toda la información pertinente que contribuya a la prescripción racional de medicamentos.

En cuanto al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en el tratamiento sintomático de la infección COVID-19, no existe evidencia disponible contundente de que su uso empeore el transcurso de esta enfermedad. En relación al uso de AINE como tratamiento sintomático de esta infección se plantean algunas consideraciones.

Dentro del heterogéneo grupo de los AINE, hay múltiples fármacos, que comparten su mecanismo de acción principal y sus efectos farmacológicos. En la tabla 1 se muestran principales características de éstos. La heterogeneidad de este grupo está dada principalmente por su seguridad, con un perfil de efectos adversos amplio, por lo que ninguno de ellos está exento de riesgos. Cabe recordar que paracetamol es un analgésico y antipirético que, a diferencia de los AINE, carece de actividad antiinflamatoria

Tabla 1. Perfil farmacológico de paracetamol, dipirona e ibuprofeno. ^(1,2)

Medicamento	Mecanismo acción	Perfil de riesgo
Paracetamol	No del todo conocido. Inhibidor de COX no selectivo, actúa sobre la actividad en el sitio peroxidasa de la enzima. Potenciación vías serotoninérgicas y endocannabinoides.	GI: por encima de 2 gr/día, en menor frecuencia que AINE clásicos. Hepatotoxicidad aguda (dosis mínima tóxica 6 gr en adultos) Hepatotoxicidad crónica (con dosis >4 gr/día)

Dipirona	Inhibidor no selectivo de la COX.	GI: menor frecuencia que AINE clásicos Hipotensión Reacciones en piel y mucosas (prurito, quemazón, eritema) Hematológicas: agranulocitosis, anemia aplásica.
Derivados de ácido propiónico (ibuprofeno/ketoprofeno)	Inhibición no selectiva de las enzimas COX 1 y 2.	GI: dispepsia, gastritis, hemorragia GI, diarrea, estreñimiento. Renales: retención agua y sodio, reducción de la función renal (en personas con disfunción renal), nefropatía analgésica (con su uso crónico). CV: riesgo aterotrombótico, mayor AINE selectivos COX-2 y con su uso prolongado.

COX: ciclooxigenasa. PG: prostaglandinas. GI: gastrointestinal. CV: cardiovasculares.

Las fichas técnicas de varios AINE contienen advertencias para alertar que su efecto antiinflamatorio puede enmascarar síntomas de la evolución de la infección como la fiebre ⁽²⁾.

Los AINE por su mecanismo de acción, presentan un efecto antiinflamatorio que en algunas patologías puede ser contraproducente. En 2012 se estudió el efecto de ácido acetil salicílico (AAS) en la función inmunológica, y se observó que, mediante la inhibición de la COX, modula la respuesta inmune desencadenada por prostanoïdes. En el mismo estudio se concluye que dichas acciones se dan mediante vías independientes de COX y a dosis altas ⁽³⁾

El proceso inflamatorio local involucrado en el aclaramiento microbiano durante la neumonía **bacteriana** también es responsable de la lesión parenquimatosa. Los neutrófilos polimorfonucleares (PMN), reclutados y activados en el sitio de la infección, liberan especies reactivas de oxígeno (ROS), enzimas proteolíticas y péptidos antimicrobianos. La respuesta inflamatoria, mediante la vía de las prostaglandinas, incluye el reclutamiento y activación de células como PMN. La inhibición de esta vía por parte de los AINE inhibe el reclutamiento de PMN en el sitio inflamatorio y altera sus funciones intrínsecas, además de un mecanismo no mediado por la COX. La inhibición de las funciones de los PMN es conocida, impidiendo adherencia, degranulación, fagocitosis y producción de ROS. Estos mecanismos son dependientes de la inhibición de la COX, pero también se describen mecanismos independientes. Por ejemplo ibuprofeno inhibe el factor de necrosis tumoral alfa inducido y el factor nuclear potenciador de cadenas kappa (NFκB) limitando a la interleuquina 8, el mayor factor quimiotáctico de los PMN. Todos estos efectos se han estudiado en neumonías bacterianas, con resultados heterogéneos que dependen del medicamento utilizado, el momento de la administración, así como el microorganismo en cuestión (figura 1). ⁽⁴⁾

No resulta válido extrapolar dicha respuesta inmune a las infecciones respiratorias virales, ya que involucra diferentes actores celulares y humorales, aún dada la escasa existencia de reportes sobre el efecto de AINE en infecciones respiratorias por virus, como SARS-CoV-2.

Figura 1. AINE y respuesta y resolución de la inflamación en una neumonía bacteriana. ⁽⁴⁾

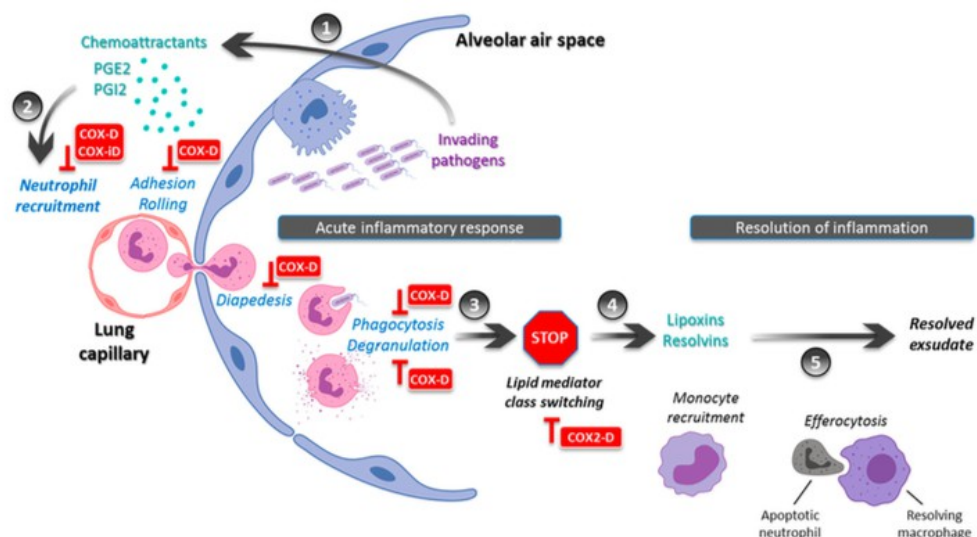


Figure 1. During pneumonia, NSAIDs may interfere with acute inflammation response and resolution. Invading pathogens within the alveolar air space induce an innate immune response, which involves cyclooxygenases (COX) to generate lipid mediators of inflammation such as prostaglandins (PG) E2 and I2 (1). NSAIDs may alter the subsequent recruitment of polymorphonuclear neutrophils through both COX-dependent and COX-independent effects. NSAIDs also alter their intrinsic functions such as phagocytosis and degranulation (2). The acute phase response is followed by a lipid mediator class switching (3), which leads to the biosynthesis of pro-resolving mediators such as lipoxins and resolvins (4). By inhibiting this stop signal through COX-2 inhibition, NSAIDs may limit the local recruitment of monocytes, which act through efferocytosis to resolve exudate, and subsequently hamper the resolution of inflammation (5). Abbreviations: COX-D = Cyclooxygenase-dependent; COX-iD = Cyclooxygenase-independent; COX2-D = Cyclooxygenase 2-dependent. Adapted from Serhan et al. [34].

A continuación, resumimos la evidencia de los efectos de AINE en neumonías e infecciones bacterianas. En 2011, en una cohorte de 90 pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por neumonía, un tercio había estado expuesto previamente a AINE (5 ± 2 días). Esta exposición se asoció con mayor estadía hospitalaria (4.7 ± 2.5 días vs. 3.5 ± 2.5 días; $p = 0.03$) e ingresos a UCI (5.5 ± 2.4 días vs. 4.1 ± 2.5 días; $p = 0.009$). También se asoció a más complicaciones como empiema y cavitación pulmonar (38% vs. 5%; $p = 0.0009$) ⁽⁴⁾. Otro estudio francés incluyó una cohorte de 106 pacientes, 20 de ellos con AINE y se asociaron con mayor incidencia de derrame pleural ⁽⁵⁾. Otra cohorte francesa de 221 pacientes, donde 24 pacientes habían estado expuestos a AINE, se asoció con mayores complicaciones de la neumonía (OR 2.57; 95% CI, 1.02–6.64) ⁽⁶⁾. El mismo autor posteriormente analizó una base de datos danesa, de 59,250 pacientes ingresados con planteo de neumonía y 2294 había usado AINE hasta 60 días previos al ingreso y 6718 entre 60 y 365 días. Ambos grupos presentaron mayor riesgo de complicaciones de su neumonía (RR 1.81; 95% CI, 1.60–2.05) ⁽⁷⁾. En la tabla 1 de la figura 2 se ven otros estudios que van en la misma línea que estos estudios.

En algunas otras infecciones respiratorias virales ha surgido evidencia aún controvertida del uso de ibuprofeno en niños en infecciones virales con aumento de riesgo de empiema ⁽⁸⁾.

Figura 2. Tabla sobre estudios clínicos que muestran el impacto de AINE en infecciones bacterianas de las vías aéreas inferiores. ⁽⁴⁾

Table 1. Studies exploring the impact of pre-hospital exposure to NSAIDs in lower respiratory tract infections.

Author; Study Period	Population (Number of Patients); Country	Study Drug	Care Setting	Study Design	Comment
Francois [45] 1995–2003	Children (n = 767), CAP, France	Ibuprofen	Hospital ward	Retrospective case-control	Recent NSAID exposure was an independent risk factor of pleural empyema (OR 2.6 (1.5–4.4))
Byington [46] 1993–1999	Children (n = 540), CAP, United States	Ibuprofen	Hospital ward	Retrospective case-control	Recent NSAID exposure was an independent risk factor of pleural empyema (OR 4.0 (2.5–6.5))
Voiriot [47] 2002–2006	Adults (n = 90), CAP, France	NSAIDs	ICU	Prospective cohort	Recent NSAID exposure was an independent risk factor of pleuropulmonary complications (pleural empyema, excavation) (OR 8.1 (2.3–28))
Messika [48] 1997–2009	Adults (n = 106), pneumococcal CAP, France	NSAIDs	ICU	Historical cohort	Recent NSAID exposure was associated with a higher risk of pleuropulmonary complications (pleural empyema, excavation) (OR 5.8 (2.0–17))
Elemraid [49] 2009–2011	Children (n = 160), CAP, UK	Ibuprofen	Hospital ward	Prospective case-control	Recent NSAID exposure was involved in 82% of cases with pleural empyema, compared to 46% of cases without complications (OR 1.9 (0.8–3.2))
Le Bourgeois [50] * 2006–2009	Children (n = 83), viral LRTI, France	NSAIDs	Hospital ward	Prospective case-control	Recent NSAID exposure was an independent risk factor of pleural empyema (OR 2.8 (1.4–5.6))
Kotsiou [51] 2015–2016	Adults (n = 57), CAP, Greece	NSAIDs	Hospital ward	Prospective cohort	Pre-hospital NSAID use for more than 6 days was associated with a prolonged hospitalization duration
Basille [52] 2008–2013	Adults (n = 221), CAP, France	NSAIDs	Hospital ward	Prospective cohort	Recent NSAID exposure was an independent risk factor of pleural empyema (OR 2.6 (1.02–6.6))
Krenke [53] 2012–2014	Children (n = 203), CAP, Poland	Ibuprofen	Hospital ward	Prospective cohort	A dose-effect relationship was found: exposure to a cumulative dose of ibuprofen higher than 78 mg/kg was significantly associated with an increased risk of pleuropulmonary complications, such as parapneumonic pleural effusion, pleural empyema, necrotizing pneumonia and pulmonary abscess (OR 2.5 (1.3–4.9))
Basille [54] * 1997–2011	Adults (n = 59,250), CAP, Denmark	NSAIDs	Hospital ward	Registry-based	NSAID exposure was associated with pleural empyema and/or lung abscess (RR 1.81 (1.60–2.05))

Abbreviations: CAP = community acquired pneumonia; ICU = intensive care unit; LRTI = lower respiratory tract infections; n = number; NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs; OR = odds ratio; RR = rate ratio. Odds ratio (OR) and rate ratio (RR) are expressed as values at 95% confidence intervals. * Studies that took into account the protopathic bias.

Se plantean así 2 hipótesis, **una temporal**, dado que el uso de estos medicamentos alivia síntomas como la fiebre y el dolor, los pacientes consultan más tarde y con retraso en el tratamiento etiológico. La segunda hipótesis, **una inmunológica**, donde los AINE limitarían el reclutamiento de las células de la inmunidad innata, alterando las funciones de los neutrófilos, aumentando así la gravedad y prolongando la duración de la enfermedad ⁽⁴⁾.

En el caso de **dipirona**, es bien conocido el efecto adverso de neutropenia, si bien no se conoce el mecanismo exacto. Se ha planteado que se podría tratar de un mecanismo inmunológico pero también que su principal metabolito 4-metilaminoantipirina (MAA), aumentaría la citotoxicidad de la hemina mediada por la formación de un metabolito electrofílico. Las situaciones con una mayor producción de hemina pueden representar un factor de riesgo para la granulocitopenia asociada a dipirona ⁽⁹⁾.

Es necesario profundizar sobre las potenciales diferencias entre los AINE en sus efectos en la inmunidad. En un estudio europeo se sugiere que el bloqueo de neutrófilos juega un rol importante en la actividad antiinflamatoria de dipirona y ácido acetil salicílico, pero este mecanismo no está aclarado. Los resultados sugieren que los agentes dipirona y ácido acetilsalicílico pueden inhibir notablemente la quimiotaxis de neutrófilos humanos normales. Paracetamol, que no manifiesta actividad antiinflamatoria apreciable, no inhibe la quimiotaxis de neutrófilos. Estos resultados sugieren que el potencial anti quimiotáctico de dipirona y ácido acetilsalicílico puede desempeñar un papel en su actividad antiinflamatoria. ⁽¹⁰⁾

Alertas de seguridad de AINE

En el año 2019, la agencia nacional de seguridad de medicamentos y productos sanitarios (ANSM) de Francia emitió una alerta sobre el uso de ibuprofeno y ketoprofeno, dado que estudios de farmacovigilancia realizados en algunas regiones francesas, mostraron cierto aumento de las complicaciones en infecciones bacterianas a estreptococo y neumococo ⁽¹²⁾. Es por eso que en mayo de 2019, el comité de seguridad de la EMA (PRAC) comenzó una revisión sobre estos hallazgos, que aún continúa analizando.

La misma agencia recomienda, el 17 de marzo de 2020 en el contexto de la infección COVID-19, **en caso de dolor y fiebre el uso de paracetamol**, respetando las consideraciones de uso racional de dicho medicamento, considerando además el mayor riesgo de los AINE para algunas complicaciones como trombocitopenia, sangrado digestivo, afección renal e incluso su riesgo cardiovascular ^(11,12).

El 18 de marzo en los cuadros virales se recomienda, como primera línea, el uso de paracetamol para el manejo de la fiebre y el dolor,

El mismo día, la Organización Mundial de la Salud (OMS) mediante su portavoz en Ginebra, Christian Lindmeier, dijo a la prensa que *“los expertos de la ONU continúan estudiando el tema, recomendando usar paracetamol y evitar el Ibuprofeno en caso de automedicación”*.

Los días posteriores, frente a la difusión del riesgo de AINE en la infección COVID-19, la EMA y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una nota aclarando que a la fecha no existen contraindicaciones para el uso de ibuprofeno en el manejo de las infecciones virales, resaltando la necesidad de la realización de estudios epidemiológicos que brinden evidencia adecuada sobre este tema ^(13,14).

A su vez, **la EMA aclara que no existe razón para interrumpir tratamientos con ibuprofeno**, siendo esto importante para pacientes que utilizan estos fármacos para el tratamiento de enfermedades crónicas.

El 19 de marzo la **FDA informa que no tiene conocimiento de evidencia científica** que relacione el uso de AINE como ibuprofeno con el empeoramiento de los síntomas de COVID-19. Agrega además que todas las fichas técnicas de los AINE advierten que sus efectos antiinflamatorios y antipiréticos, pueden enmascarar los signos diagnósticos y retrasar la detección de infecciones, planteando éste como principal mecanismo ⁽¹⁵⁾.

Como con cualquier medicamento, debemos recordar su uso y prescripción racional (tabla 2), ya que no están exentos de complicaciones y quizás sus efectos adversos pueden sobreagregarse a los propios del cuadro viral.

Estos medicamentos tienen un problema adicional y es el alto autoconsumo, lo que puede llevar al uso innecesario o de dosis más altas o por tiempo prolongado, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos de todos ellos.

Tabla 2. Uso racional de analgésicos

• Analizar la relación riesgo/beneficio para cada paciente
• Valorar eficacia, seguridad, conveniencia y costo del medicamento seleccionado
• Indicar la mínima dosis eficaz, por el menor tiempo posible
• No combinar más de 2 AINE, ya que no aumenta el efecto analgésico y si sus efectos adversos

Las recomendaciones de la tabla 2 aplican para todos los analgésicos.

La ANSM recomienda sobre el uso de paracetamol en el marco de COVID-19: ⁽¹⁶⁾

- Indicar la dosis más baja por el menor tiempo posible
- Respetar la dosis máxima por dosis y por día, el intervalo interdosis y la duración máxima recomendada del tratamiento. En adultos sanos la pauta posológica es de 325 a 650 mg cada 4-6 horas; en niños 60 mg/kg/día, que se reparte en 4 ó 6 tomas diarias. Dosis máxima en niños > 10 años y adultos, 4 gramos por día) La duración recomendada es 3 días en caso de fiebre y 5 días en caso de dolor.
- Verificar la presencia de paracetamol en otros medicamentos (utilizados para el dolor, fiebre, alergias, síntomas de resfriado o enfermedad similar a la gripe).
- Alertar a poblaciones especiales (peso menor a 50 kg, insuficiencia hepática leve a moderada, insuficiencia renal grave, alcoholismo, etc.)

En suma, según lo revisado los AINE presentan un efecto dual en la inhibición de la función inmunológica, lo cual está considerablemente más estudiado para su uso en infecciones respiratorias bacterianas. Dada que la evidencia aún no es contundente, y las principales agencias de medicamentos a nivel internacional no han encontrado evidencia que demuestre riesgo entre uso de ibuprofeno y COVID-19, desde el **Departamento de Farmacología y Terapéutica no se cree prudente en este momento de gran incertidumbre social, sumar la incertidumbre científica que tiene este tema aparejado**. En esta misma línea se ha expresado la Red de Centros de Información de Medicamentos de América Latina y el Caribe ⁽¹⁷⁾. **Lo que se propone es hacer un uso racional de cualquiera de estos analgésicos, utilizándolos exclusivamente en caso que sea necesario por el menor tiempo posible.**

Bibliografía

1. Florez J. Farmacología Humana. Fármacos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos. 6ta. edición. Editorial Masson. 2014.
2. Ficha técnica Orudis 100 mg, CIMA, AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/55857/FichaTecnica_55857.html.pdf
3. Hussain M, Javeed A, Ashraf M, Zhao Y, Mukhtar MM, Rehman MU.. Aspirin and immune system *Int Immunopharmacol*. 2012 Jan;12(1):10-20. doi: 10.1016/j.intimp.2011.11.021.
4. Voiriot G, Philippot Q, Elabbadi A, et al. Risks Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community-Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients. *J Clin Med*. 2019 Jun 3;8(6).
5. Messika, J.; Sztrymf, B.; Bertrand, F.; Billard-Pomares, T.; Barnaud, G.; Branger, C.; Dreyfuss, D.; Ricard, J.-D. Risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in undiagnosed intensive care unit pneumococcal pneumonia: younger and more severely affected patients. *J. Crit. Care* **2014**, *29*, 733–738.
6. Basille, D.; Plouvier, N.; Trouve, C.; Duhaut, P.; Andrejak, C.; Jounieaux, V. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs may Worsen the Course of Community-Acquired Pneumonia: A Cohort Study. *Lung* **2017**, *195*, 201–208.
7. Basille, D.; Thomsen, R.W.; Madsen, M.; Duhaut, P.; Andrejak, C.; Jounieaux, V.; Sørensen, H.T. Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Use and Clinical Outcomes of Community-acquired Pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. **2018**, *198*, 128–131.
8. Le Bourgeois M, Ferroni A, Leruez-Ville M, Varon E, Thumerelle C, Brémont F. et al *Children, Antibiotics, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Childhood Empyema (ChANCE) Study Group*. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug without Antibiotics for Acute Viral Infection Increases the Empyema Risk in Children: A Matched Case-Control Study. *J Pediatr*. 2016 ;175:47-53.e3.
9. Rudin, D; Lanzilotto, A; Bachmann, F; et al. Non immunological toxicological mechanisms of metamizole associated neutropenia in HL60 cells.
10. Matzner Y; Drexler, R; Levy M; Effect of dipyrrone, acetylsalicylic acid and acetaminophen on human neutrophil chemotaxis. *Eur J clin Invest* 1984 Dec; 14 (6) 440 - 3
11. COVID 19: ANSM toma medidas para promover el uso adecuado de paracetamol. Disponible en: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/COVID-19-l-ANSM-prend-des-mesures-pour-favoriser-le-bon-usage-du-paracetamol>
12. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'Information*. 18 Abr 2019. Disponible en: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information>
13. EMA aconseja sobre el uso de antiinflamatorios no esteroideos para COVID-19. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>

14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *La AEMPS informa que ningún dato indica que el ibuprofeno agrave las infecciones por COVID-19*. 15 Mar 2020. Disponible en: <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/>
15. La FDA aconseja a los pacientes sobre el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para COVID-19. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19>
16. Buen uso de paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos. <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Bon-usage-du-paracetamol-et-des-anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-l-ANSM-veut-renforcer-le-role-de-conseil-du-pharmacien-Point-d-Information>
17. Red Centros de Información de Medicamentos de LAC ¿Qué se sabe sobre ibuprofeno y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en relación con COVID-19? Recomendaciones de la Red CIMLAC . Disponible en: <https://bit.ly/3a9dQZU>