



Por un niño sano  
en un mundo mejor

# Sociedad Argentina de Pediatría

MIEMBRO de la ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE PEDIATRÍA y de la ASOCIACIÓN INTERNACIONAL DE PEDIATRÍA

---

## **Opinión sobre el informe de los Centros de Farmacovigilancia de Tours y de Marsella, 26/03/2019, sobre una posible señal asociando la utilización de ibuprofeno o ketoprofeno, y la agudización de infecciones bacterianas graves de tejidos blandos, pleuropulmonares, neurológicas y otorrinolaringológicas<sup>1</sup>**

Autor: Facundo Garcia-Bournissen. MD PhD

Fecha: 11/05/2019

Mi opinión consta de dos partes:

- 1) Opinión técnica
- 2) Opinión pasible de difusión más amplia

### **1) Opinión Técnica**

El informe fue realizado por los Centros Franceses de Farmacovigilancia de las regiones de Tours y de Marsella, a instancia de la Agencia Nacional de Seguridad de los Medicamentos (ANSM) de Francia, y como continuación de una serie de informes sobre la relación entre los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la ocurrencia de infecciones bacterianas severas (los informes previos se habían focalizado principalmente en las complicaciones cutáneas asociadas a la varicela).

En el informe se describen casos graves de infecciones bacterianas asociadas al uso de ibuprofeno, utilizando reportes de casos presentes en la base nacional de farmacovigilancia de Francia, hasta el 31/12/2018 (no se menciona claramente desde qué fecha). Los términos de búsqueda utilizados apuntaron a identificar casos de infecciones bacterianas graves de tejidos blandos, pleuropulmonares, neurológicas y otorrino-laringológicas asociados al uso de ibuprofeno, especialmente en pacientes sin patologías coexistentes (los pacientes con patologías, especialmente las que afectan al sistema inmune, fueron excluidos).

La estrategia de búsqueda identificó inicialmente 693 casos de los cuáles, luego de la aplicación de nuevos criterios de filtrado, se retuvieron 337 (53% niños). Entre estos casos se registraron 33 decesos (10.5%) y 31 secuelas (10%). De los decesos, 1/3 fueron pediátricos (lo que daría un odds ratio para fallecer de aproximadamente 4 para los adultos,  $p < 0,05$ ). A pesar de que los datos no

---

<sup>1</sup><https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information>

están presentados de manera homogénea, se desprende que menos de la mitad de los casos había recibido antibióticos al momento de la complicación.

Más allá de la importancia general de la farmacovigilancia (pasiva y activa) para la identificación de señales que sugieran la existencia de eventos adversos asociados a ciertos medicamentos, creo que es importante destacar que el informe en cuestión adolece de una pobre metodología estadística (casi ausente, de hecho) que no se condice con la certeza con la que se presentan las conclusiones. En particular, se nota una ausencia absoluta de contexto epidemiológico en la presentación de los datos (por ej, total del número de casos en la base de datos de cada una de las patologías identificadas durante el periodo de estudio, número de casos sin exposición al ibuprofeno o con exposición a otros AINEs, número de casos no severos expuestos al ibuprofeno durante el mismo periodo, prevalencia de las complicaciones descritas en la población general, relación entre prescripción de ibuprofeno e incidencia de las complicaciones en la población general, etc). Sin un análisis más cuidadoso de los datos epidemiológicos de las patologías descritas, y una correlación, entre otras cosas, con el uso de ibuprofeno estratificado por edad y patología, es muy difícil llegar a conclusiones sobre el posible papel del ibuprofeno en los casos detectados. A esto se suma que aproximadamente 91% de los pacientes con fiebre en Francia reciben al menos un AINE (en casi la mitad de los casos, ibuprofeno), y que la fiebre intensa (razón común para el uso del ibuprofeno) precede en la mayoría de los casos los episodios de complicaciones severas bacterianas.

Dadas las falencias del reporte, es muy difícil (o casi imposible) concluir que cualquier AINE, incluido ibuprofeno, pueda tener un rol causal en la progresión de las patologías infecciosas estudiadas. Asimismo, en menos de la mitad del total de los casos identificados los pacientes habían recibido antibióticos lo que probablemente haya jugado un papel importante en la progresión de la infección.

En resumen, aun cuando no se puede pasar por alto completamente la señal identificada por los Centros de Farmacovigilancia, y es recomendable avanzar en el estudio de la asociación entre ibuprofeno e infecciones severas, en este momento, y en base a la débil calidad metodológica del reporte, es imposible llegar a la conclusión (sugerida en el reporte) de que el ibuprofeno incrementa el riesgo de progresión de las infecciones bacterianas graves de tejidos blandos, pleuropulmonares, neurológicas y otorrino-laringológicas. En realidad, basándose en la poca evidencia epidemiológica presentada, se debería recomendar cautela en la utilización de información con tan limitada base científica para no generar ansiedad y preocupación, injustificadas al momento, en los pacientes que pudieran requerir del uso del ibuprofeno, sin que esto vaya en detrimento de una continuada vigilancia epidemiológica para confirmar o descartar una asociación como la propuesta por el reporte.

## **2) Opinión pasible de difusión más amplia (es decir, más allá de foros científico - médico - regulatorios)**

Un informe, realizado por los Centros Franceses de Farmacovigilancia de las regiones de Tours y de Marsella, a instancia de la Agencia Nacional de Seguridad de los Medicamentos (ANSM) de Francia, describe casos graves de infecciones bacterianas asociadas al uso de ibuprofeno (utilizando reportes de casos presentes en la base nacional de farmacovigilancia de Francia, hasta el 31/12/2018). El informe presenta casos de infecciones bacterianas graves de tejidos blandos, pleuropulmonares, neurológicas y otorrino-laringológicas, asociados al uso de ibuprofeno,

especialmente en pacientes sin patologías coexistentes (los pacientes con patologías fueron excluidos). El informe identificó 337 casos de infección bacteriana severa en los cuales se había utilizado ibuprofeno en los días previos a la complicación. En menos de la mitad de estos casos se había utilizado un antibiótico. También tiene que tomarse en cuenta que el ibuprofeno es el medicamento para la fiebre más utilizado en Francia y que prácticamente todos los pacientes con fiebre toman algún medicamento para la fiebre en ese país.

A pesar de que los autores del informe sugieren una asociación entre ibuprofeno e infecciones bacterianas severas, la evidencia presentada está lejos de ser concluyente. En particular, los métodos utilizados no permiten distinguir si el ibuprofeno causó una infección más severa, o simplemente la infección más grave produjo fiebre por la que los pacientes recibieron ibuprofeno.

Al momento, es necesario estudiar más en profundidad esta asociación antes de poder avanzar conclusiones definitivas.

Más allá de las conclusiones y validez de los datos presentado en el informe, es importante recordar que el uso de ibuprofeno, así como de cualquier medicamento, no es recomendable si no es parte de una indicación médica, especialmente si se lo utiliza en el contexto de una infección. El uso inadecuado de medicamentos conlleva riesgos para la salud de los pacientes que podrían ser evitados con una adecuada consulta médica.

Facundo García Bournissen

Médico Pediatra, Farmacólogo Clínico, Doctor en Ciencias Médicas

Investigador Independiente, CONICET

Miembro de la Subcomisión de Investigación, Sociedad Argentina de Pediatría