

Isabel Ramírez
201517125
Salud Pública
Traducción del conocimiento

Los AINEs en la infección por COVID-19: ¿Qué sabemos realmente?

Resumen ejecutivo

Uno de los retos que acompaña la pandemia por COVID-19 es la falta de terapias establecidas para dicha infección. Además, la importante carga de mortalidad, asociada a la enfermedad, ha impulsado a los trabajadores de la salud a implementar diferentes estrategias terapéuticas. Medicamentos como los antiinflamatorios, los antimaláricos y los antivirales, por nombrar algunos, han sido considerados para el manejo de la infección. Sin embargo, aún se desconocen los efectos que podrían tener estos medicamentos en el contexto del coronavirus. Por tanto, resulta necesario acudir a toda la información, y evidencia, disponible. Esta información puede ser poca, baja calidad científica e incluso contradictoria por eso hay que ser cuidadoso a la hora de analizarla y aplicarla. Un ejemplo de esto se refleja en el uso de los antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con COVID19. Ya que, algunas autoridades sanitarias se contradicen entre ellas con relación a las recomendaciones que brindan. No se sabe con exactitud cómo se afecta el curso de la enfermedad, por lo que surge la siguiente pregunta: ¿qué relación se ha identificado entre el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y el pronóstico de la enfermedad por COVID - 19? Para responder a esta pregunta se llevó a cabo una revisión de la literatura hasta el día 26 de junio del 2020. Así, el propósito de esta revisión es exponer la información existente sobre cómo el uso de AINEs afecta el curso de la infección, y con base en la evidencia disponible dar recomendaciones frente a su uso.

Palabras clave Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) - COVID-19 - Pronóstico

Contexto

El 11 de marzo del presente año una revista médica de gran relevancia (Lancet) publica una correspondencia dirigida a pacientes con diabetes e hipertensión [1]. En la cual se manifestó que la expresión de enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), en estos pacientes, aumenta con el consumo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o los

antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII). Además, añadió que el ibuprofeno y las tiazolinedionas tenían también este efecto, aunque no se especificó la fuente de dicha información. Posteriormente, en la carta se planteó que como estos medicamentos aumentan la expresión de la ECA2, pueden en consecuencia facilitar la entrada del virus (esta proteína es utilizada el coronavirus para invadir la célula [17]), y por lo tanto favorecer el desarrollo de una infección severa e incluso fatal [1]. Tres días después, el Ministro de Salud francés Olivier Verán [22] afirmó en Twitter que tomar medicamentos antiinflamatorios, como el ibuprofeno, podrían ser un factor asociado a empeoramiento de los pacientes infectados con COVID-19. Se ha especulado que la recomendación de Verán se sustenta en dos razones [13]. La primera de ellas es la carta de Lancet nombrada al principio. La segunda se relaciona con los casos reportados (de forma no oficial) de cuatro pacientes jóvenes sin comorbilidades quienes tuvieron una infección severa por coronavirus posterior a la ingesta de AINEs. Sin embargo, no es adecuado hacer una recomendación con casos que son aislados y escasos. Tres días después la OMS hace un comunicado donde manifiesta que el uso de AINEs no está contraindicado en pacientes con infección por coronavirus [5]. Entonces, esto generó confusión en la población médica y en la población general.

Metodología

Para llevar a cabo el proceso de búsqueda se seleccionaron 3 bases de datos: PubMed, Scopus y EMBASE. Además, se utilizaron términos relacionados con “COVID-19” y “NSAIDs” (figura 1). Se establecieron criterios de inclusión relacionados con el idioma de los artículos, el acceso y el tipo de estudios a revisar (tabla 1). Se encontraron un total de 76 artículos de los cuales se descartaron 57 por el idioma, el título, el resumen o porque estaban duplicados. Del total quedaron 19, de los cuales se excluyeron 3 porque no contribuían a responder a la pregunta de investigación y porque no había acceso completo al documento. Finalmente, se utilizaron 16 artículos para la revisión (Figura 2). 14 artículos correspondían a revisiones y 2 a estudios observacionales de cohortes retrospectivos (Tabla 2). Se incluyeron también algunas referencias de los artículos revisados. Por otro lado, se buscó (en clinicaltrials.org) si había ensayos clínicos en curso donde se evaluarán los AINEs en pacientes con diagnóstico de coronavirus, se encontraron 3 ensayos clínicos que se están llevando a cabo en Estados Unidos, Francia y Argentina están en proceso de reclutamiento de participantes.

Figura 1.
Términos MeSH y operadores booleanos empleados en la búsqueda

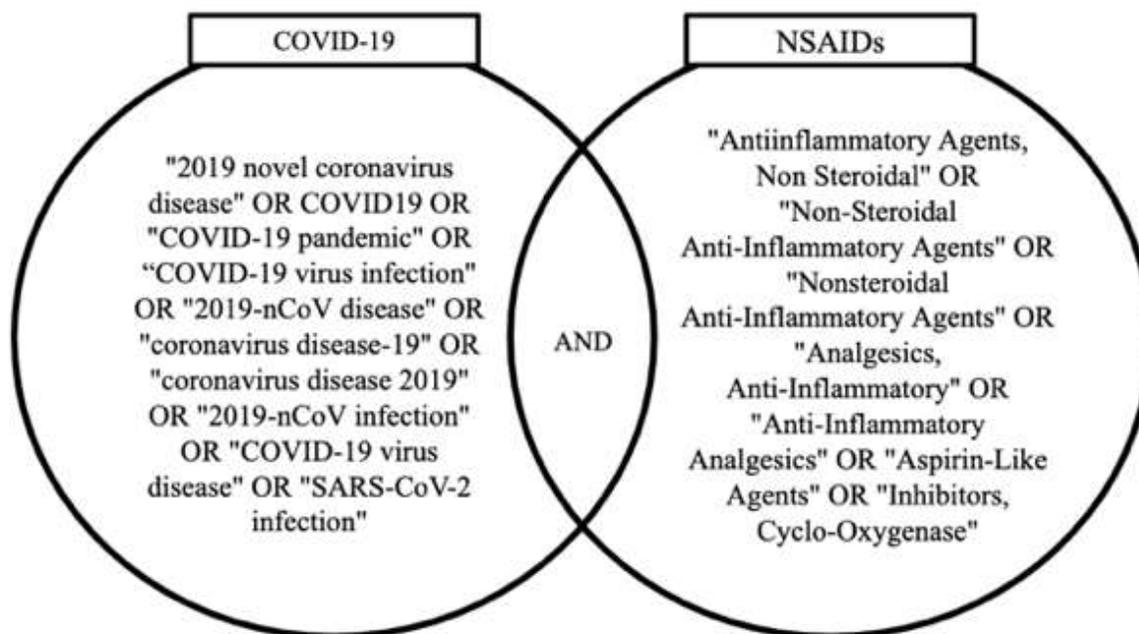


Tabla 1.
Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión	Exclusión
<ul style="list-style-type: none"> - Artículos escritos en español e inglés. - Artículos con acceso completo. - Revisiones de la literatura, estudios observacionales y experimentales. - Guías de práctica clínica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Título o resumen donde se evidencie que el documento no contribuye a responder a la pregunta de investigación. - Artículos de opinión, cartas al editor, series de casos.

Figura 2.
Proceso de selección de artículos

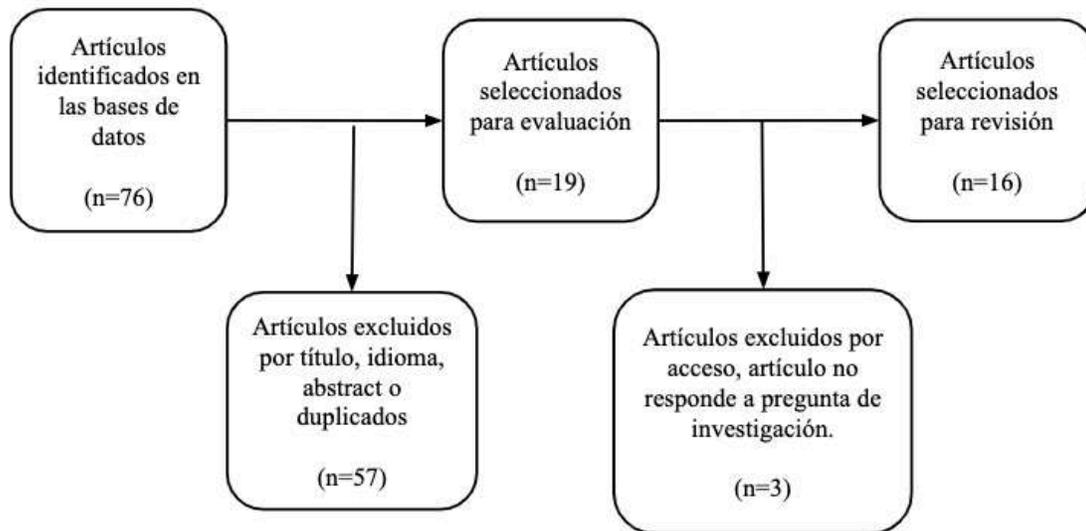


Tabla 2.
Características de los artículos seleccionados para la revisión

Autor	Fecha	País	Tipo de estudio	¿Recomienda evitar los AINES?
<i>Rinott, E.</i>	12/05/2020	Israel	Cohorte retrospectivo	No
<i>Zolk, O.</i>	15/04/2020	Germany	Revisión de la literatura	No
<i>Yousefiard, M.</i>	20/05/2020	Iran	Revisión sistemática	Sí
<i>Mehta, N.</i>	13/04/2020	Reino Unido	Revisión de la literatura	No
<i>Imam, Z.</i>	04/06/2020	USA	Cohorte retrospectivo	No
<i>Shio-Shin Jean</i>	18/05/2020	Taiwan	Revisión de la literatura	No
<i>Youseff, M.</i>	19/04/2020	Iran	Revisión sistemática	No
<i>MaassenVanDenBrink, A.</i>	05/06/2020	Países Bajos	Revisión de la literatura	No
<i>Hang, S.</i>	04/04/2020	Singapur	Revisión de la literatura	No
<i>Chary, M.</i>	09/04/2020	USA	Revisión de la literatura	No
<i>Montastruc, F.</i>	12/05/2020	Francia	Revisión de la literatura	Sí
<i>Pergolizzi, Joseph V. et al.</i>	24/05/2020	USA	Revisión de la literatura	No
<i>Hoxha, M.</i>	25/06/2020	Albania	Revisión de la literatura	N/A
<i>NICE</i>	23/04/2020	USA	Guía de prácticas	No
<i>NIH</i>	16/06/2020	UK	Guía de prácticas	No
<i>Micallef, J.</i>	05/05/2020	Francia	Revisión de la literatura	Sí

Análisis de la literatura

Niveles de ECA2 y el uso de AINEs

Una de las inquietudes que surge en relación con los AINEs y el COVID-19 es si existe plausibilidad biológica que explique el aumento de los niveles de ECA2, por consumo de AINEs [23]. Pues bien, se han realizado varios estudios en modelos animales que responden esta inquietud. En 2015 un grupo de investigadores en China realizó un experimento en ratones diabéticos, en los cuales se midió (entre otras cosas) el nivel de ECA2 a nivel cardiaco, con diferentes intervenciones [7]. Se compararon 4 grupos, uno de ratones diabéticos en manejo con pioglitazona, otro de ratones diabéticos en manejo con AINEs, otro grupo de ratones diabéticos sin intervención y un grupo sano. Los resultados demostraron que la diabetes es una condición que disminuye la expresión de ECA2. Además, medicamentos como la pioglitazona y el ibuprofeno aumentaban los niveles de ECA2 en ratones diabéticos [7].

Un segundo estudio se realizó en 2017, también en un modelo animal (ratones) [9] donde se evaluaron los efectos de los AINEs en los niveles de ECA2. Para esto se utilizaron ratas con artritis a las cuales se les dio AINEs por 7 días como intervención. Los grupos de comparación fueron ratas con artritis sin intervención y ratas sanas. Posteriormente, se realizaron mediciones de niveles de ECA2 en tejido cardiaco y renal. Se encontró que los ratones con artritis sin intervención tenían una disminución de la producción de ECA2 en comparación al control sano. Por otro lado, aquellos ratones con artritis en manejo con AINEs revertían dicha reducción y alcanzaban niveles de ECA2 muy similares con control [9].

ECA2 y la severidad de la infección por COVID-19

A pesar de que, por medio de modelos animales, se sabe que los AINEs pueden aumentar la expresión de la ECA2, no se sabe como afecta este aumento a la severidad de la enfermedad por COVID-19 [33]. Una de las hipótesis afirma que al aumentar la expresión de la puerta de entrada del virus (la ECA2), le será más fácil invadir la célula. En consecuencia, habrá un mayor daño tisular y esto a su vez producirá infección más severa [19]. Sin embargo, se desconoce cual es la proporción ECA2 soluble en condiciones inflamatorias sistémicas. Tampoco se sabe como se afecta la proporción soluble cuando la ECA2 total varía por efectos externos (por ejemplo, medicamentos). Por otro lado, podría plantearse una hipótesis que apoye la situación opuesta. Es decir, que una regulación a la baja (disminución) de la ECA2 favorezca una infección severa.

Un ejemplo de cómo funciona esta regulación se ha observado en el VIH el cual, gracias a una de sus proteínas de replicación (Nef protein), reduce la expresión de receptores CD4 (la puerta de entrada de este virus a la célula. Esto ocurre con el propósito de permitirle al virus replicarse de forma eficiente y evitar la entrada excesiva del virus a una misma célula (con el fin de aprovechar la maquinaria celular durante el mayor tiempo posible) [12].

De acuerdo a lo anterior, se ha planteado la posibilidad de utilizar los niveles de séricos ECA2 como marcador pronóstico [8]. Sin embargo, mientras se desconozca cual es el verdadero rol de la ECA2, en la severidad de la infección, no se podrá establecer si el aumento de los niveles de ECA2 tendrá un efecto deletéreo o protector en el curso de la infección.

AINEs y el pronóstico de la infección por COVID-19

Es poca la literatura que aborda el efecto AINEs en la severidad de la infección por COVID-19. Existen, hasta el momento, 2 estudios de cohortes retrospectivos en revistas indexadas. Uno de ellos es un estudio de cohorte retrospectivo de 403 individuos que fueron diagnosticados de COVID-19 en un Centro médico en Israel [2]. En este se evaluaron 3 desenlaces: necesidad de soporte ventilatorio (SV), ingreso a unidad de cuidados intensivos (IUCI) y muerte (M). Se comparó el uso de ibuprofeno y no ibuprofeno (acetaminofén o no medicamento) para el manejo sintomático. No se observó un mayor riesgo de presentar alguno de los 3 desenlaces en el grupo de ibuprofeno en comparación con el grupo control [diferencia de proporción con un intervalo de confianza de 95% (DP) de 0.5 (-4.9 a 5.9) para SV con $p \geq 0.95$; DP de 1.6 (-4.5 to 7.7) para IUCI con $p=0.72$; DP de 0.6 (-4.3 to 5.5) con $p \geq 0.95$].

Por otro lado, llama la atención que de los participantes que requirieron ventilación mecánica, la mayoría pertenecían al grupo de acetaminofén. Sin embargo, los investigadores sugieren que esto puede deberse al tipo de pacientes que usaron acetaminofén, los cuales eran de edad avanzada y tenían enfermedades crónicas más graves. Este tipo de pacientes tienen más probabilidad de ser tratados con paracetamol debido a la preocupación sobre el daño renal que puede causar el ibuprofeno. Este estudio contaba con varias limitaciones. Una de ellas fue con el tamaño de muestra, que no era suficiente para realizar análisis multivariados. Otra se relacionó con la NO homogeneidad entre los grupos a comparar. Finalmente concluyen en este estudio que la hipótesis de que el ibuprofeno aumenta la severidad por la infección no se apoya en esta cohorte [2].

El otro estudio de cohorte retrospectivo contaba con 1305 pacientes en un hospital de Estados Unidos [4]. En este estudio se evaluó la asociación entre el

uso de AINEs con 2 desenlaces: muerte e injuria renal aguda en las primeras 48 horas de la hospitalización. Por un lado, no se observó una mayor asociación con presentar una injuria renal aguda en las primeras 48 horas [odds ratio (OR)= 0.84 (0.51-1.39) p=0.492]. Por otro lado, se observó que el uso de AINEs se asoció con una menor mortalidad [OR=0.55 (0.39-0.78) p=0.001]. Por esta razón se planteó en este estudio que los AINEs pueden tener un efecto protector. Ahora bien, las limitaciones en el estudio incluyen su aplicabilidad solo a población hospitalizada y lo anteriormente mencionado con relación al diseño del estudio (las limitaciones de un estudio de cohorte retrospectivo). Se concluyó que el uso de AINES no está asociado con injuria renal y se asoció con una disminución de la mortalidad en esta cohorte [4].

AINEs en las infecciones respiratorias

Los AINEs se asocian con complicaciones en las infecciones respiratorias bacterianas. En una revisión realizada por Micallef J et al [29] se analizaron un total de 8 estudios farmacoepidemiológicos realizados desde el 2002 hasta el 2018, en participantes de diferentes grupos etarios, donde se encontró que el uso de AINEs estaba asociado con complicaciones (empiema, formación de abscesos pleuropulmonares, efusión pleural paraneumónica, neumonía necrotizante y aumento de los días de estancia hospitalaria) en infecciones del tracto respiratorio bajo. De los 8 estudios, 7 se realizaron con participantes que tenían infección respiratoria baja de origen bacteriano y 1 se realizó en el contexto de infección respiratoria baja de etiología viral (diferente al COVID-19). Con una asociación (OR) de 1.9 hasta 8.1 veces (estos valores pertenecen a los 2 estudios, de los 8, con OR más bajo y al más alto respectivamente; con significancia estadística) de presentar estas complicaciones con el uso de AINEs para manejo sintomático de infecciones respiratorias bajas bacterianas. Por lo anterior, en esta revisión no se recomienda el uso de AINEs en manejo síntomas (fiebre, dolor o mialgias) de infecciones respiratorias. Más aun, recomiendan utilizar el acetaminofén, siempre en las dosis determinadas para peso y edad, y en lo posible bajo supervisión médica [29]. Cabe resaltar que, debido al poco tiempo que lleva esta infección, no se han hecho estudios donde se demuestre un aumento de las complicaciones pleuropulmonares en la infección por COVID-19 asociado al uso de AINEs.

AINEs como tratamiento de condiciones crónicas

Otro tema de relevancia es el uso de AINEs en el contexto de una enfermedad crónica. En condiciones inflamatorias crónicas como la osteoartritis o la artritis reumatoide los AINEs hacen parte de los pilares del manejo. Sin embargo, como

ya se ha discutido con anterioridad, la evidencia no es suficiente (es incluso contradictoria) para determinar si los AINEs tienen un efecto en el curso de la infección por COVID-19. Por lo anterior, las recomendaciones que existen están a favor de no suspender su uso. Zolk y colaboradores [23] recomiendan que los pacientes que utilicen AINEs para una condición crónica (con una indicación médica justificada) no suspendan su uso, a menos que sea indicado por un médico. Ragni y colaboradores [32] recomiendan que los médicos evalúen si es conveniente continuar con el uso de AINEs. Además, que los médicos deben hacer un seguimiento cercano y estricto a los usuarios crónicos de estos medicamentos. No hay que olvidar que a la hora de formular un medicamento siempre debe evaluarse el riesgo y beneficio que otorga a cada paciente.

Las autoridades sanitarias y las recomendaciones

Algunas autoridades sanitarias se pronunciaron frente a esta problemática y brindaron una serie de recomendaciones con relación al uso de AINEs en coronavirus. Por un lado, instituciones como el Instituto Nacional de Salud y Excelencia en el Cuidado (NICE, por sus siglas en inglés) en Reino Unido, el Instituto Nacional de Salud (NIH, en inglés) en Estados Unidos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Europea de Medicina (EMA, en inglés) manifestaron que no hay evidencia suficiente que contraindique el uso de AINEs en pacientes con coronavirus, y que este grupo de medicamentos debería ser considerado como una opción terapéutica en pacientes con COVID-19 para el manejo sintomático [5][6][10][11]. Por otro lado, instituciones como la Sociedad de Cuidado Crítico en Medicina o la Agencia Nacional de Seguridad de Medicamentos y Productos en Salud (ANSM, por sus siglas en francés) han manifestado una postura más conservadora frente al uso de AINEs en COVID-19 y recomiendan tener como alternativa el acetaminofén [14][15]. Lo anterior, demuestra que la evidencia existente no es suficiente ofrecer una recomendación contundente sobre el uso de AINEs, para el manejo en el manejo sintomático de la infección por COVID-19.

El futuro de la evidencia en AINEs y COVID-19

Pese a que no existen ensayos clínicos publicados sobre los AINEs y el COVID, actualmente se encuentran tres registros en fase de reclutamiento. El primer ensayo clínico es el LIBERATE (En Estados Unidos) en el que se quiere evaluar el ibuprofeno con cubierta lipídica versus el cuidado estándar (en pacientes con falla respiratoria aguda hipoxémica) en la progresión de la enfermedad por COVID-19 y el tiempo de requerimiento de ventilación mecánica [20]. El

segundo ensayo clínico es el ENACOVID (En Francia) y en este se quiere evaluar si el Naproxeno disminuye la mortalidad en 30 días [21]. El tercer ensayo clínico es el CórdobaTrial (se está realizando en Argentina) y en este se quiere evaluar si el Ibuprofeno inhalado puede disminuir la severidad y progresión del daño pulmonar en pacientes con síndrome respiratorio agudo severo por COVID-19 [31].

Conclusiones

- Por el momento, no hay evidencia de calidad que demuestre que los AINES en el contexto de COVID-19 sean deletéreos o no.
- Se sabe que (en modelos animales) los AINES aumentan la expresión de ECA2. Sin embargo, se desconoce cual es el efecto de aumentar esta proteína en el contexto de la infección por COVID-19.
- Es importante evaluar la pertinencia de suspender o continuar el uso crónico de AINES en pacientes con enfermedades inflamatorias antes de suspender el medicamento.
- Es necesario contar con más estudios experimentales para evaluar el posible rol de los AINES en esta infección y esperar los resultados de los que se están llevando a cabo.

Recomendaciones

- No se recomienda suspender los AINES a aquellos pacientes que los consuman de forma crónica con una indicación sustentada (por ejemplo, pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas) y que no tengan una contraindicación para su uso.
- Para el manejo de los síntomas en un paciente con infección por covid-19 deben considerarse todas las opciones terapéuticas disponibles, y siempre evaluar a cada paciente de forma individual y tener presente su contexto y sus comorbilidades antes de tomar una decisión con relación a prescribir o suspender un medicamento.
- Evitar los AINES en pacientes en quienes sus comorbilidades contraindiquen su uso (por ejemplo, pacientes con insuficiencia renal, úlcera gástrica activa, hipertensión arterial, entre otras).
- En pacientes donde no se puedan utilizar AINES, se recomienda usar acetaminofén como alternativa.

- No hay que olvidar que como cualquier medicamento, es importante informar a los pacientes las dosis, los horarios y los posibles efectos adversos de este medicamento.

Referencias

1. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(4):e21. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
2. Rinott E, Kozer E, Shapira Y, Bar-Haim A, Youngster I. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020;2 (19–21). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.003>
3. Hoxha M. What about COVID-19 and arachidonic acid pathway? *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2020;2–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32583353>
4. Imam Z, Odish F, Gill I, O'Connor D, Armstrong J, Vanood A, et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Intern Med*. 2020;(248):0–2.
5. NICE. COVID-19 rapid evidence summary: acute use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19
6. NIH. COVID19 Pharmacological treatment
7. Qia W, Wang C, Chen B, Zhang F, Liu Y, Lu Q, et al. Ibuprofen Attenuates Cardiac Fibrosis in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Cardiology*. 2015;97–106.
8. Gue YX, Kanji R, Markides V, Gorog DA. Angiotensin Converting Enzyme 2 May Mediate Disease Severity In COVID-19. *Am J Cardiol* [Internet]. 2020; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.06.002>
9. Asghar W, Aghazadeh-Habashi A, Jamali F. Cardiovascular effect of inflammation and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renin–angiotensin system in experimental arthritis. *Inflammopharmacology*. 2017;25(5):543–53.
10. WHO. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19.
11. MA advice on the use of NSAIDs for Covid-19. *Drug Ther Bull*. 2020;58(5):69.
12. Michel N, Allespach I, Venzke S, Fackler OT, Keppler OT. The nef protein of human immunodeficiency virus establishes superinfection immunity by a dual strategy to downregulate cell-surface CCR5 and CD4. *Curr Biol*. 2005;15(8):714–23.
13. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* [Internet]. 2020;368(March):m1086. Disponible en: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.m1086>
14. SCCM. COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting?
15. ANSM. 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.
16. Maassenvandenbrink A, De Vries T, Danser AHJ. Headache medication and the COVID-19 pandemic. *J Headache Pain*. 2020;21(1):1–4.
17. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res* [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41440-020-0455-8>

18. Pergolizzi J V., Varrassi G, Magnusson P, LeQuang JA, Paladini A, Taylor R, et al. COVID-19 and NSAIDS: A Narrative Review of Knowns and Unknowns. *Pain Ther* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00173-5>
19. Devaux CA, Rolain JM, Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.015>
20. ClinicalTrials.gov [Internet]. Beale (MD): National Library of Medicine (US). 2020 May 28 - . Identifier NCT04334629, Lipid Ibuprofen Versus Standard of Care for Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to COVID-19: a Multicentre, Randomised, Controlled Trial. 2020 April 3. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04334629>
21. ClinicalTrials.gov [Internet]. Adnet (MD): Hôpitaux de Paris (France). 2020 April 14 - . Identifier NCT04325633, Efficacy of Addition of Naproxen in the Treatment of Critically Ill Patients Hospitalized for COVID-19 Infection (ENACOVID): a Multicentre, Randomised, Controlled Trial. 2020 April. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04325633C>
22. Vieran, O. (@olivierveran). #COVID-19. Twitter [internet]. 2020; Available from: <https://twitter.com/olivierveran/status/1237835501077434368>
23. Zolk O, Hafner S, Schmidt CQ. COVID-19 pandemic and therapy with ibuprofen or renin-angiotensin system blockers: no need for interruptions or changes in ongoing chronic treatments. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2020.
24. Yousefifard M, Zali A, Zarghi A, Madani Neishaboori A, Hosseini M, Safari S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in management of COVID-19; A systematic review on current evidence. *Int J Clin Pract*. 2020;(May):1–8.
25. Mehta N, Mazer-Amirshahi M, Alkindi N, Ali Pourmand. Pharmacotherapy in COVID-19; A narrative review for emergency providers. *Am J Emerg Med*. 2020;38:1488–93.
26. Tan SHS, Hong CC, Saha S, Murphy D, Hui JH. Medications in COVID-19 patients: summarizing the current literature from an orthopaedic perspective. *International Orthopaedics*. 2020.
27. Chary MA, Barbuto AF, Izadmehr S, Hayes BD, Burns MM. COVID-19: Therapeutics and Their Toxicities. *J Med Toxicol*. 2020;16(3):284–94.
28. Montastruc F, Romano C, Montastruc J-L, Silva S, Seguin T, Minville V, et al. Pharmacological characteristics of patients infected with SARS-Cov-2 admitted to Intensive Care Unit in South of France. *Therapies*. 2020.
29. Micallef J, Soeiro T, Jonville-Béra AP. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection. *Therapie*. 2020.
30. Russell B, Moss C, Rigg A, Van Hemelrijck M. COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: Should we be limiting their use in the clinical setting? *Ecancermedicalscience*. 2020.
31. ClinicalTrials.gov [internet]. García (MD): National Council of Scientific and Technical Research (Argentina). June 11 – Identifier NCT04382768, Extended Compassionate Use Program (UCA) With Inhalational Ibuprofen in Patients With Acute Respiratory Pathology, Mediated by COVID-19. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04382768>.

32. Ragni E, Mangiavini L, Viganò M, Brini AT, Peretti GM, Banfi G, et al. Management of osteoarthritis during COVID-19 pandemic. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2020.
33. Gracia-Ramos AE. Is the ACE2 Overexpression a Risk Factor for COVID-19 Infection? *Arch Med Res*. 2020.