

Título Proyecto: **Tratamiento con ibuprofeno inhalatorio en pacientes con patología respiratoria aguda, mediado por COVID-19 como tratamiento de uso compasivo**

ENMARCADO BAJO PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: esto indica que el Proyecto estará sujeto a las normativas vigentes del Ministerio de salud de Tucumán Resol Ministerial 190/MSP2017 y Resol 439/MSP2020: que implica revisión y aval de la DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN quien elevará el dictamen del comité de ética CEI, con la correspondiente formulación del consentimiento informado

Producto medicinal: Ibuprofeno en solución salina hipertónica.

Investigador Responsable IR:

Investigadores participantes:

RECOMENTACION: debido a la controversia de opiniones en algunas sociedades científicas se remienda a leer la Bibliografía respiratoria y los comunicados de sociedades científicas y ANMAT que figuran en anexo 1.

Leer requisitos para adhesión al Protocolo: Se deberá Adjuntar de acuerdo a los REQUISITOS PARA LA PRESENTACIÓN DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN EN EL SISTEMA PROVINCIAL DE SALUD <http://msptucuman.gov.ar/direcciones-generales/direccion-de-investigacion-en-salud/> (copiados ANEXO 2) pueden ampliar información en [Resolución 190-2017](#)

El investigador responsable con los demás investigadores del centro deberán firmar un acuerdo de confidencialidad que les será remitido a cada IR

Se deberá llenar el formulario de carga de datos del paciente y formulario de Registro Clínico, provisto por Química Luar SRL y solicitudes de compra que nos permite obtener trazabilidad (les será remitido a cada IR)

Queda establecido que el siguiente protocolo NO avala de ninguna manera algún entorno que pudiera surgir de una prescripción médica individual o de otra índole de profesionales que no estén incluidos en los diferentes centros de investigación que han solicitado adherencia. Como así también se remarca que los centros adheridos al proyecto de investigación deberán tener al día las fichas de carga y de Ficha de compra para uso del fármaco, para cuando le sean requeridas y en caso de no tener disponibles serán desvinculados del mismo.

- 1- El presente Protocolo está en consonancia con lo habilitado **Resol 0391/ 04 de abril 2020** del **Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba** y lo aprobado por el **Consejo de Evaluación Ética de Investigación en Salud COEIS-Córdoba**

Indicación: Antiinflamatorio, mucolítico, viricida en pacientes con Síndrome de dificultad respiratoria aguda, mediado por COVID-19. Tratamiento de uso compasivo

Lugar de realización

Investigador Responsable

Co-investigadores:

a- Evidencia preclínica que justifique el uso compasivo

En todo el mundo crecen los temores vinculados a la propagación transfronteriza de la pandemia (COVID-19) causada por una nueva cepa de coronavirus (SARS-CoV-2) originada en Wuhan, la ciudad más grande del centro de China, después de su propagación a 51 países.

El nuevo patógeno emergente pertenece a la misma familia de virus que el Síndrome Respiratorio Agudo Severo mortal y el Síndrome Respiratorio por Coronavirus de Oriente Medio (SARS-CoV y MERS-CoV, respectivamente).

Para identificar las proteínas del huésped involucradas en la unión y/o internalización del 2019-nCoV, se analizó la base de datos UniProt (<https://www.uniprot.org>), mediante el método del espectro informativo (ISM) para proteínas humanas con el pico dominante en la frecuencia F (0.478) y se encontraron muchos posibles candidatos interactivos para la proteína COVID-19 S1. Además, se extrajeron datos de la literatura para identificar qué proteínas podrían estar involucradas en los procesos de infección con coronavirus humanos. Este análisis reveló que la proteína actina juega un papel importante en los eventos de entrada temprana durante las infecciones por coronavirus humanos (1). Las proteínas de actina se seleccionaron como los mejores interactores candidatos para el COVID-19, entre las proteínas del huésped que se caracterizan con frecuencia F (0.478).

La extracción de datos de la base PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) también mostró que la proteína actina juega un papel importante en la rápida propagación del virus de célula a célula y en la diseminación de la infección (2). Además, la reorganización del filamento de actina es un paso clave en la inflamación pulmonar, inducida por respuestas inflamatorias sistémicas, causadas por agentes infecciosos (3). Estos hallazgos indican que la interacción entre las proteínas de actina y el S1 está involucrada en la infección y la patogénesis de COVID-19. En consecuencia, la posibilidad de interferir en esta interacción podría representar una hipótesis válida para el desarrollo de estrategias terapéuticas y de prevención prometedoras.

Curiosamente, una mayor extracción de datos reveló que el ibuprofeno (medicamento aprobado por la FDA con excelente historial de seguridad) atenúa la

inflamación inducida por interleucina-1 β y la reorganización de la actina (4). También se descubrió que la actina es el componente principal por el cual el ibuprofeno puede unirse al tejido en diferentes órganos (5), lo que sugiere que el ibuprofeno podría influir en la enfermedad inducida por COVID-19, debido a la interacción indirecta con proteínas de actina. Anteriormente, el ibuprofeno se predijo como un bloqueante del receptor de entrada para el virus del Ébola, utilizando el mismo enfoque *in silico* (6), y dicha predicción se confirmó experimentalmente (7, 8). Estos resultados estimulan la posibilidad de probar experimentalmente los efectos del ibuprofeno en la infección COVID-19 en condiciones *in vitro* e *in vivo*.

Los métodos *in silico* (ISM) se consideran herramientas muy importantes para generar primeras hipótesis e identificar los primeros candidatos a medicamentos contra agentes recién descubiertos, como en el caso de COVID-19, especialmente a corto plazo. ISM, una tecnología basada en biología electrónica, ha permitido identificar la importancia potencial de las proteínas de actina humana para virus infección / diseminación, así como un medicamento aprobado por la FDA, que puedan tener un efecto indirecto de actividad antiviral a las pocas semanas del brote inicial. Sin embargo, son necesarios experimentos adicionales para confirmar estos hallazgos.

En conclusión, los resultados del análisis presentado *in silico* sugieren lo siguiente: (I) El emergente COVID-19 está altamente relacionado con el SARS-CoV y, en menor grado, MERS-CoV, y ACE2 es un probable receptor de la misma; (II) las civetas y las aves de corral son potenciales candidatas para el reservorio natural de COVID-19; (III) proteínas de actina humana posiblemente participan en el apego/internalización de COVID-19; (IV) medicamentos que interactúan con las proteínas de actina (por ejemplo, ibuprofeno) deben investigarse como posibles agentes terapéuticos para el tratamiento de la infección COVID-19; (V) dominio 266-330 de proteína S1 del COVID-19 representa un objetivo terapéutico y/o de vacuna prometedor.

CEPROCOR y Química Luar desarrollaron una solución de Na-ibuprofenato hipertónico para ser nebulizado (NIH), con características muy importantes para este afrontar este desafío de salud. Es bactericida, viricida, mucolítico y posee una conocida propiedad antiinflamatoria. Esta formulación farmacéutica fue desarrollada para el tratamiento de afecciones pulmonares graves, como fibrosis quística pulmonar, neumonía y bronquiectasia, según informamos recientemente (9).

El NIH tiene propiedades **bactericidas**. El efecto bactericida se basa en que NIH penetra y desestabiliza las membranas lipídicas. Esta interacción se estabiliza fuertemente por la presencia de una alta fuerza iónica de la solución hipertónica. La presencia de solución hipertónica permite reducir notablemente, aproximadamente 10 veces, la cantidad de ibuprofeno necesaria para matar bacterias; por otro lado, también permite reducir el tiempo para matar, de 4 horas (en ausencia de solución hipertónica) a solo tres minutos en presencia de NEMH. Observamos que este efecto ocurre para *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y *Burkholderia cepacia*. Esta actividad antimicrobiana también fue observada por otros investigadores en Estados Unidos de América.

El NIH tiene propiedades **viricidas**. Estudios *in vitro* demostraron la actividad viricida de NIH contra los llamados virus envueltos o recubiertos de lípidos (datos no publicados). El Na-Ibuprofenato redujo la infectividad viral en el orden de 6 a 7 logaritmos, y esto puede ocurrir de igual modo para la familia Coronavirus, ya que pertenece a este tipo de virus provisto de una envoltura lipídica (tabla 1).

Tabla 1. Efecto del Na-Ibuprofenato sobre la capacidad infecciosa *in vitro* de HSV, BVDV, VSV y MV

Virus	Características del virus		Título de capacidad infecciosa luego del tratamiento con ibuprofeno	
	Familia	Genoma	Tamaño (nM)	TCID50 mL-1
HSV	Herpes	dsDNA	120-200	>6.9
BVDV	Flavi	ssRNA	50-70	>6.5
VSV	Rhabdo	ssRNA	70-170	>7.7
MV	Paramyxo	ssRNA	150-300	>5.0

El NIH tiene propiedades **mucolíticas**, por tres mecanismos diferentes que se observan actuando en forma conjunta, 1- el medio alcalino de la formulación, neutralizaría el pH ácido presente en las células de Goblet, lo cual permitiría fluidificar la estructura de las mucinas que se encuentran superenrolladas a pH ácido y así exponerse al medio más fácil, 2- el Ibuprofeno puede unir y remover el Ca^{++} que se encuentra en el amino terminal de las mucinas y que las mantiene unidas formando un complejo estable de gran tamaño, por lo tanto les permite fluidificarse para su más fácil secreción y 3 - la presencia de alta fuerza iónica en la formulación, facilita la disociación de las mucinas que están unidas al tejido pulmonar por romper la interacción electrostática de las mucinas con las células a las cuales se encuentra adherido y de esta forma se logra la liberación de las secreciones pulmonares que permiten una mejor ventilación.

Además de las propiedades antiinflamatorias a través de la inhibición de la ciclooxigenasa, también se observa que NIH produce una marcada disminución en las especies reactivas del oxígeno (ROS), que reduce notablemente la inflamación local en las vías respiratorias con esta presentación (tabla 2). Este efecto, se observó en voluntarios sanos, pero también en pacientes con EPOC, una enfermedad caracterizada por una importante inflamación pulmonar crónica. Esta reducción de ROS solo se observó cuando Na-Ibuprofenato fue administrado por inhalación, pero no cuando se utilizó la ruta oral (ROS Pre INH fue 1177 ± 1007 vs Post INH 1452 ± 1276 AU, $n=4$). Estos datos son consistentes con anteriores publicaciones de otros investigadores (10).

Tabla 2. NIH disminuye las especies reactivas de oxígeno (ROS) en humanos (expresado como AU)

Paciente	ROS NIH Pre	ROS NIH Post
85314	2019	353
85315	698	329
85320	1035	513
85315b	762	583
85314b	703	426
85321	1577	887
Promedio	1043	441
SD	252	48

ESTUDIOS FARMACOLÓGICOS DE SEGURIDAD DE NIH

Evaluación histológica

Para evaluar la seguridad de la preparación, se diseñó un protocolo para exponer las ratas a una dosis muy alta de NIH. Las ratas se nebulizaron durante una hora a lo largo de tres meses, después de lo cual se sacrificaron para realizar la evaluación histopatológica de los pulmones. La tabla 3 describe los resultados obtenidos, y no se encontró ninguna lesión significativa, inducida por NIH.

Tabla 3. Análisis Histológico de pulmones de ratas nebulizadas con Ibuprofenato de Na

TRT	Dose IBU [mM]	Acute Damage Parameters					Sub-Acute Damage Parameters	
		Alveolar Infiltrate	Interstitial Infiltrate	Hyaline Membranes	Protein Material	Septal Thickening	Masson Bodies	Granulomas and Giant Cells
A	25	0 ^a	1 0	1	1	1 1	NO	NO
	50	0 ^b	Capillary congestion	0	0	Low and limited	NO	NO
B	25	0	1	0	0	1	NO	NO
	50	0 ^b	1	0	0	1	NO	NO
C	25	0 ^c	1	0	0	1	NO	NO
	50	0 ^d	1	0	0	1	NO	NO
D	25	0 ^c	1	0	0	1	NO	NO
	50	0 ^d	1	0	0	1	NO	NO

^a Alveolar hemorrhage; ^b Intense peribronchial mononuclear infiltrate; ^c Perivascular and peribronchiolar mononuclear infiltrate; ^d Mild peribronchial mononuclear infiltrate. A-B Group. Animals were nebulized with 25 and 50 mM IBU-Na 1 h a day for four months, C-D Group. Similar to A and B but after 4 months in each case they were left for 15 more days without any treatment and then sacrificed.

La seguridad de la utilización de AINES por la vía inhalatoria, ha sido previamente demostrada. Wang M y col. (11) evaluaron la respuesta de metafosfato de sodio y adenosin monofosfato inhalados en ausencia de prostaglandinas. Para ello utilizaron L- aspirina, indometacina y salicilato de sodio por inhalación en pacientes asmáticos en ese experimento. En este reporte ningún AINE (L-aspirina, indometacina, y salicilato de sodio) dados por la misma ruta causó un cambio en FEV₁, en comparación con solución salina en estudio, confirmando la inocuidad por esta vía en pacientes sensibles.

En otro estudio de Tamaoki J y col (12) evaluaron la capacidad de indometacina en disminuir el fluido del tracto respiratorio y el moco. Los pacientes fueron evaluados durante 14 días e inhalaban 2 ml de indometacina (1.2 µg/ml) tres veces al día, y mostraron una disminución en la cantidad de esputo, de 189±19 a 95±21 g / día ($p<0.001$) y un aumento en el componente sólido del esputo sin alteraciones en los parámetros de las respuestas inflamatorias sistémicas. La función pulmonar se mantuvo sin cambios, la disnea percibida mejoró, de modo que la escala de relación de Borg se redujo de 7.1±0.5 a 4.5±0.4 ($p<0.01$). No se observaron efectos adversos. La reducción del esputo fue acompañada por una disminución significativa en las concentraciones de prostaglandina E₂, PGF₂ alfa, tromboxano B₂ y 6-oxo-PGF₁ alfa en el esputo. Estos investigadores reportan que la inhalación de indometacina es segura y puede ser útil para reducir el esputo de broncorrea, probablemente mediante la inhibición de las secreciones de las vías respiratorias dependientes de PG en pacientes con bronquitis crónica, panbronquiolitis difusa y bronquiectasia.

En un estudio posterior, Llewellyn-Jones CG y col (13) evalúan el efecto de indometacina sobre la función de neutrófilos en nueve pacientes con bronquiectasias clínicamente estables, tratados durante 4 semanas reportando que todos los pacientes permanecieron clínicamente estables durante el estudio, reducción significativa en la quimiotaxis de neutrófilos periféricos, reducción en la degradación de la fibronectina por los neutrófilos en reposo. No hubo efecto sobre la generación espontánea o estimulada de anión superóxido por neutrófilos, no se observó ningún efecto adverso sobre la carga bacteriana viable en las secreciones bronquiales ni hubo diferencias en los niveles de albúmina de esputo, elastasa o mieloperoxidasa. Este indicó que los AINES aparte de su efecto en los neutrófilos eran seguros al no tener efectos adversos por esta vía.

Finalmente, en una reciente revisión de Cochrane, Pizzutto SJ y col (14) evaluaron el efecto de AINES inhalados en niños y adultos con bronquiectasias y confirman la seguridad de los AINES por esta vía.

Justificación del presente estudio

Estudios *in vitro* e *in vivo* realizados en nuestro laboratorio y confirmados por otros grupos de investigación, muestran que ibuprofeno, una droga con elevado perfil de seguridad, en su nueva formulación, induce cuatro efectos sinérgicos que beneficiaría a muchas patologías respiratorias con un alto componente de inflamación asociada a infección.

- 1- Presenta efecto antiinflamatorio por vía oral, parenteral e inhalatoria.
- 2- Presenta efecto mucolítico, la posibilidad de disminuir la acidez del medio y quelar el calcio, facilita la disociación de las mucinas, liberando las secreciones pulmonares y logrando una mejor ventilación.
- 3- Presenta efecto bactericida, con amplio espectro bacteriano, tanto para Gram + como Gram-.
- 4- Presenta efecto viricida, observado en virus encapsulados; y finalmente
- 5- El ibuprofeno sería la molécula que regula la interacción entre la proteína S del virus y la unión con la actina, por ello consideramos que podría utilizarse como un mecanismo nuevo para controlar la infección viral, con la ventaja adicional que este efecto opera ya en las microgotas de Flüge, impidiendo su unión a los receptores celulares ACE2, de modo que al ser nebulizado, el NIH tendría ese efecto distintivo al resto de las terapias antivirales.

Estos datos sugieren que la nueva formulación de ibuprofeno (NIH) debe representar una línea de investigación clínica en infecciones cuya presentación ponen en riesgo la salud de la población, más cuando las mismas se constituyen pandémicas. Esto adquiere importancia significativa e imperiosa cuando la variable de estudio está representada por un medicamento económico, aprobado, con un largo historial de seguridad, y con efectos biológicos comprobados en la etapa preclínica, a concentraciones terapéuticas muy inferiores a las alcanzadas por el ibuprofeno autorizado para sus actuales indicaciones. Este perfil de posibilidad terapéutica ante semejantes situaciones sanitarias, hacen necesario y obligatorio demostrar la seguridad y la eficacia de NIH en etapas siguientes de investigación clínica.

b- Criterios de inclusión:

Hasta se tengan mayores evidencias este estudio solo está calificado como de uso compasivo debe solo estar para su uso enmarcado en el protocolo de investigación evaluado por comité de ética y con firma de consentimiento informado. NO debe ser prescripto para su uso terapéutico fuera del mismo y su indicación serán en pacientes con criterios de gravedad para uso compasivo.

Criterios de inclusión: se usó como base los criterios establecidos en el *Protocolo plasma de acceso extendido de pacientes convaleciente de covid para pacientes con Covid 19* (PAE PCC19). Por ello serán incluidos paciente **hospitalizados con hisopado POSITIVO para PCR y con “enfermedad de covid 19 con alto riesgo a progresión a una enfermedad grave”**.

Se transcribe ANEXO Protocolo de ACCESO EXTENDIDO para el uso de Ibuprofeno nebulizado como tratamiento de pacientes con COVID-19 (PAE PCC19)

POBLACION DE ESTUDIO:

1. Pacientes mayores a 18 años

2. Diagnostico confirmado de infección por Covid19 por RT-PCR en hisopado nasofaríngeo o muestra de secreción respiratoria.
3. Pacientes hospitalizados con admisión a una unidad de cuidados intermedios o de UTI
4. Consentimiento informado del paciente o representante legal
5. Criterios de **alto riesgo de progresión a una enfermedad grave** para población de pacientes con COVID+19 se dividen en:

a) Criterios Clínicos

- Frecuencia Respiratoria mayor de 30/min
- Saturación de O2 menor de 93% respirando aire ambiental
- PaFiO2 (relación de la presión arterial de oxígeno menor de 300 mmHg)
- Falla respiratoria -Shock séptico -Falla multiorgánica

b) Definición y elección de los Marcadores mal pronóstico de Laboratorio:

- Dímero-D > 1000 (más de 6 veces el valor normal)
- Ferritina > 500
- Linfopenia < 800
- LDH 2 veces superior a la normal
- PCR alta

c) Definición de Marcador de mal pronóstico Imagenología

- Presencia de infiltrado Bilateral

Criterios de inclusión Resumen: “**enfermedad de alto riesgo de progresión a enfermedad grave a una enfermedad grave**”: Los propuestos en el Protocolo más la presencia de 1 o más Marcadores de Laboratorio de mal pronóstico y más imagenología positiva para presencia de infiltrado Bilateral

Además, serán incluidos pacientes con algunas de las siguientes condiciones:

- Diabetes.
- Enfermedad cardiovascular.
- Enfermedad renal crónica.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Enfermedades estructurales del pulmón
- Inmunocompromiso

c- Protocolo de administración:

Indicación: Se recomienda que para comenzar con la administración de ibuprofeno hipertónico el paciente debe ser calificado como caso comprobado de COVID-19 confirmado por la positividad del RT-PCR del paciente.

Duración del tratamiento. El tratamiento podría llegar a variar dependiendo de las condiciones en las cuales se encuentra el paciente al inicio de su inclusión a protocolo y las enfermedades concomitantes que presenta, no debería superar los 10 días.

De todos modos, se recomienda suspender la medicación cuando el paciente presente algún efecto adverso o colateral conocido o no o cuando el paciente o representante legal o testigo decida presentir del tratamiento (ver FCI).

Tratamiento: comenzar con 1 ampolla de 50 mg/ml cada 8 horas durante 10 días

en pacientes sin criterio de intubación, pero que presente criterios de *enfermedad con alto riesgo a progresión a una enfermedad grave, enumerada* anteriormente como a) criterios de diagnóstico clínico, b) de diagnóstico imagenológico y c) con 1 o más marcadores de laboratorio de mal pronóstico.

Seguridad y efectos adversos, Ibuprofeno hipertónico ha demostrado ser una droga muy segura en los pacientes utilizados, pero podría el paciente experimentar tos al inicio de las nebulizaciones y progresivamente comienzan a ceder con el mismo.

Está **contraindicado** el uso de ibuprofeno hipertónico en pacientes con hipersensibilidad al ibuprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno y naproxeno.

Se deberá nebulizar una ampolla cada 8 horas utilizando nebulizador de piston usando siempre las Medidas de Seguridad para prevenir aerosolización. Las nebulizaciones se extenderán durante 10 días.

Medidas de seguridad: Para prevenir la aerosolización, el paciente debe estar lo mas separado en lo posible y nebulizarlo utilizando el sistema cerrado del respirador (ver más abajo). En lo posible utilizar nebulizador que garantice la llegada de la droga al alveolo. El filtro antiviral debe ser reemplazable según necesidad

Dosis, Ibuprofeno hipertónico, viene en una presentación de ampollas o viales conteniendo 50 mg/ml. El paciente deberá utilizar una ampolla en cada sesión a ser realizada cada 8 horas por un período no menor a 20 minutos o hasta que se consuman los 5 ml de la medicación de estudio. El contenido de cada ampolla/vial deberá colocarse en el nebulizador.

El personal asignado deberá evaluar al paciente a lo largo de la sesión, no presencial, y en caso de intensificación de hiperreactividad bronquial, se actuará en consecuencia. Los nebulizadores a utilizar, son aquellos que garantizan la llegada de la droga al alvéolo, de tipo Nebulizador A Piston Aspen Na186 Multiflow Mascaras Ampolla, Scala SC140, El NE-C28P CompAIR, OMRON NE-C801, Melipal, modelo 1002, Serie C, o similares.

La **duración del tratamiento** debe realizarse 10 días.

Medidas de Seguridad, Ibuprofeno hipertónico ha demostrado ser una droga muy segura en los pacientes utilizados, pero podría el paciente experimentar tos al único de las nebulizaciones y progresivamente comienzan a ceder con las sucesivas sesiones.

Medidas de Seguridad para prevenir aerosolización:

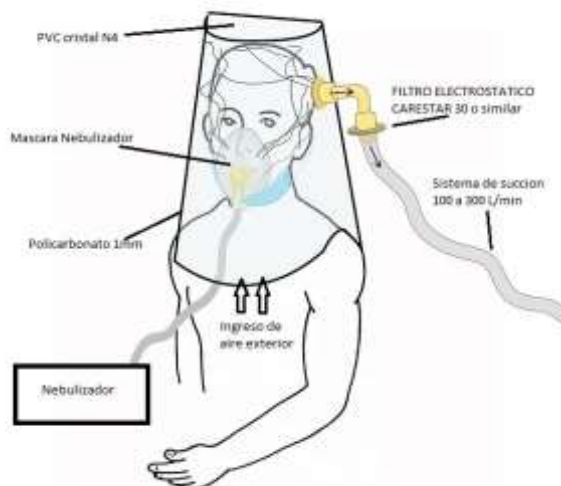
En cada paciente ingresado al protocolo de nebulización el paciente debe estar en pieza aislada en lo posible y nebulizarlo utilizando alguno de los siguientes dispositivos,

A Máscara antiaerosolización; compuesto por: 1. Máscara inhalatoria de anestesia con borde siliconado inflable personal, 2, conector en "T", 3, prolongador expansible, 4, filtro antiviral. Este set de nebulización COVID-19 debe ser conectado con el dispensador de droga del nebulizador, de esta manera, el aire exhalado por el paciente, es previamente filtrado y las posibles partículas virales son retenidas en el filtro.



El filtro antiviral debe ser reemplazado cada **30 días**.

B Campana de contención. La campana de seguridad será de uso exclusivo de cada paciente. Cada una cuenta con las siguientes partes, Campana de PET de 1mm de espesor, techo de PVC con crista N4, conector de salida de aire forzado interceptado por un filtro antiviral (Carestar 30) de las mismas características de los utilizados en respiradores. Este extremo deberá ser conectado a un sistema de vacío existente en la habitación o terapia, o en caso de que no exista, en comodato, se proveerá sistema de vacío portátil. Se recomienda realizar la limpieza y



desinfección de las superficies después de cada nebulización con una solución de hipoclorito sódico que contenga 1000 ppm de cloro activo (dilución 1:50 de lavandina con concentración 40-50 gr/litro preparada recientemente). Una vez el paciente concluya el tratamiento el dispositivo puede ser reutilizado por otro paciente luego de ser sumergido en solución de desinfección por un mínimo de 10 minutos. El filtro antiviral debe ser reemplazado según necesidad. Para evitar confusiones las campanas y los filtros deben ser rotulados con el nombre del paciente y la fecha de inicio del tratamiento. Estas recomendaciones de limpieza podrán ser cambiadas por cualquier protocolo institucional superador.

Objetivos

Objetivo primario

Determinar mejoría de escala de resultados ordinarios de COVID a los 5 y 10 días en pacientes con infección respiratoria aguda, inducida por coronavirus 2019.

Objetivos secundarios

- Reducción en días de hospitalización como uso compasivo en pacientes COVID 19 confirmados.
- Reducción Días sin ventilador
- Reducción Días libres de UCI
- Determinar las diferencias en los métodos de oxígeno terapia.
- Reducción Tiempo desde la primera dosis hasta la conversión a neumonía
- Reducción Cantidades de antibióticos requeridos.
- Uso de glucocorticoides
- Incidencia de **EA** (evento adverso)
- Incidencia de **SAE** (evento adverso grave)
- Reducción Número de muertes por cualquier causa

Metodología:

Este es una indicación encuadrada en uso compasivo ampliado.

Todo paciente o su representante legalmente autorizado deberá prestar consentimiento informado escrito y al paciente se le hará un examen para evaluar su elegibilidad. Los pacientes elegibles van a recibir ibuprofenato

inhalatorio tres veces al día, más atención estándar.

Cuidados estándar se refiere a los que considere el médico tratante, priorizándose siempre las recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación y el Ministerio de Salud de Tucumán según sea necesario,

Para el análisis de datos, cada grupo será subdividido en 2 subgrupos por edad conformados por pacientes de 18 a 60 años y mayores de 60

Criterios de Exclusión

1. Mujeres y varones de edad menor o igual 18 años
2. Que NO acepte firmar el Formulario de consentimiento informado antes de la administración de la medicación.
3. Paciente que presente resultados negativos por RT-PCR para Covid 19
4. Y que no cumplan con los criterios enumerados en punto 3 y 5 de los mencionados como criterios de inclusión
5. No disponer al momento de tratamiento de los elementos de bioseguridad: escafandras y filtros para nebulizar y EPP adecuados para nebulizar.

Las variables a determinar serán obtenidas de la historia clínica diariamente, el médico tratante deberá completar un Formulario de Registro Clínico, provisto por Química Luar SRL. Este registro será utilizado para documentar la posible eficacia y seguridad de la droga. Los médicos migrarán dicha información al INICSA-CONICET para su seguimiento, interpretación estadística y notificación a Química Luar SRL y Ministerios de salud pública de Córdoba para su presentación al Comité de Expertos del Ministerio de la Provincia.

Los resultados de seguridad estarán basados en la incidencia general y prevalencia de AE, cambios clínicamente significativos de las variables de laboratorio (hematología y bioquímica) durante el Período de Tratamiento en comparación con la evaluación basal, examen físico, signos vitales, ECG y resolución de la patología.

Los resultados de seguridad estarán basados en la incidencia general y prevalencia de AE, principalmente reacciones alérgicas al momento de la primer nebulización, cambios clínicamente significativos de las variables de laboratorio (hematología y bioquímica) durante el Período de Tratamiento en comparación con la evaluación basal, examen físico, signos vitales, ECG y resolución de la patología.

Variables de interés

En el análisis de los datos se compararán los datos de pacientes que hayan recibido ibuprofeno inhalatorio contra aquello que no lo hayan recibido, no sólo con lo definido como tratamiento estándar, sino con otro tratamiento que esté considerado en el programa de Uso Compasivo Ampliado.

Para la determinación de **mejoría de escala de resultados ordinarios de COVID** se utilizará la escala reportada por la OMS 5 y 10 días en pacientes con infección respiratoria aguda, inducida por coronavirus 2019 (15).

Para la determinación de **días de hospitalización**, se considerará, día de admisión, Día 1 y la observación se extenderá hasta el día 10.

Tiempo desde la primera dosis hasta la conversión a neumonía normal o leve, definida como aquella que no presenta temperatura superior a 38C, incluso con antipiréticos reglados, SpO₂> 93% aire ambiente, sin sensación de disnea.

Se registrará el **métodos de oxígeno terapia**, Saturación de oxígeno por pulso (SpO₂) > 93%, 1. No hay necesidad de oxigenación suplementaria; 2. inhalación de oxígeno del catéter nasal (% de concentración de oxígeno, el caudal de oxígeno: L/min);3. Máscara de inhalación de oxígeno (% de concentración de oxígeno, la tasa de flujo de oxígeno: L/min); 4. Suministro de oxígeno del ventilador no invasivo, Modo de ventilación, % de concentración de oxígeno, Velocidad de flujo de oxígeno: L/min); 5. Suministro de oxígeno del ventilador invasivo mode Modo de ventilación, concentración de oxígeno %, el caudal de oxígeno: L/min). Se define **Días sin ventilador** a los 10 días, a la cantidad de días que el paciente no ha requerido **Método 4 y 5** de oxigenoterapia.

Se cuantificarán la **cantidad de antibióticos y corticoides** requeridos durante la internación, expresadas en dosis completas por día.

Se define **Días libres de UCI** a los 10 días, al período de internación del paciente que no ha requerido el ingreso a UCI y será expresado en porcentaje de la totalidad de la interacción.

Se evaluará la **Puntuación media de NEWS2 (National Early Warning)** (16) entre el día 1, 5 y10. Esta puntuación determina el grado de enfermedad de un paciente e intervención de cuidados críticos. Para calcular esta puntuación se requiere frecuencia respiratoria, método de oxigenoterapia, temperatura corporal, tensión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, estado de conciencia, confirmacion COVID-19, y presencia de insuficiencia respiratoria hipercapnica.

Se evaluará la **Puntuación qSOFA** (17) entre el día 1, 5, y 10. Indicado para pacientes ≥18 años de edad afuera de la UCI (es decir, prehospitario, sala, guardia o sala de cuidados intermedios) con infección confirmada o sospechada. Utilizado para predecir mortalidad hospitalaria. Esta puntuación se logra con las siguientes variables, alteración del estado mental, frecuencia respiratoria, tensión arterial systólica y confirmacion COVID-19.

La incidencia de eventos adversos y de eventos adversos graves será obtenida a lo largo de la evolución.

Se evaluará la diferencia de muertes por cualquier causa a los 28 días entre los grupos.

Análisis de laboratorio clínico

Por ser un seguimiento por compasión se consideran los análisis de laboratorio solicitados basados en la condición del paciente. Se desea obtener determinaciones que permitan evaluar recuento de **linfocitos**, **creatinina** plasmática, **ionograma**, saturación de **oxígeno**, **eritrosedimentación**. Las muestras de sangre se enviarán a un laboratorio local de cada sitio para análisis.

Signos vitales

Los signos vitales (presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia del pulso, frecuencia respiratoria) se medirán diariamente preferentemente en el primer turno del día de enfermería y se registrarán en historia clínica. Peso al inicio y al final de la

internación. ECG de 12 derivaciones

Se realizará un ECG de 12 derivaciones al ingreso y posteriormente, a criterio médico.

Adicionalmente, se documentarán todos los parámetros clínicos /laboratorios e imágenes NO previstos en el presente protocolo de atención pacientes COVID-19 positivos pero que estén presentes en la historia clínica del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Owczarek K, Szczepanski A, Milewska A, et al.: Early events during human coronavirus OC43 entry to the cell. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 7124.
2. Doceul V, Hollinshead M, van der Linden L, et al.: Repulsion of superinfecting virions: a mechanism for rapid virus spread. *Science.* 2010; 327(5967): 873–876.
3. Du L, Zhou J, Zhang J, et al.: Actin filament reorganization is a key step in lung inflammation induced by systemic inflammatory response syndrome. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012; 47(5): 597–603.
4. Li R, Song X, Li G, et al.: Ibuprofen attenuates interleukin-1 β -induced inflammation and actin reorganization via modulation of RhoA signaling in rabbit chondrocytes. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2019; 51(10): 1026–1033.
5. Kunsman GW, Rohrig TP: Tissue distribution of ibuprofen in a fatal overdose. *Am J Forensic Med Pathol.* 1993; 14(1): 48–50.
6. Veljkovic V, Goeijenbier M, Glisic S, et al.: In silico analysis suggests repurposing of ibuprofen for prevention and treatment of EBOLA virus disease [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Res.* 2015; 4: 104.
7. Zhao Y, Ren J, Harlos K, et al.: Toremifene interacts with and destabilizes the Ebola virus glycoprotein. *Nature.* 2016; 535(7610): 169–172.
8. Paessler S, Huang C, Sencanski M, et al.: Ibuprofen as a template molecule for drug design against Ebola virus. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2018; 23: 947–953.
9. Muñoz Aj, Alasino RV, Garro AG, Heredia V, García NH, Cremonezzi DC and Beltramo DM. High Concentrations of Sodium Chloride Improve Microbicidal Activity of Ibuprofen against Common Cystic Fibrosis Pathogens *Pharmaceuticals* 2018, 11(2), 47.
10. Husain, M. A., Sarwar, T., Rehman, S. U., Ishqi, H. M., & Tabish, M. (2015). Ibuprofen causes photocleavage through ROS generation and intercalates with DNA: a combined biophysical and molecular docking approach. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 17(21), 13837–13850.
11. Wang M, Wisniewski A, Pavord I, Knox A, Tattersfield A. Comparison of three inhaled non-steroidal anti-inflammatory drugs on the airway response to sodium metabisulphite and adenosine 5'-monophosphate challenge in asthma. *Thorax.* 1996 Aug;51(8):799-804.
12. Tamaoki J, Chiyotani A, Kobayashi K, Sakai N, Kanemura T, Takizawa T. Effect of indomethacin on bronchorrhea in patients with chronic bronchitis, diffuse panbronchiolitis, or bronchiectasis. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Mar;145(3):548-52.
13. Llewellyn-Jones CG, Johnson MM, Mitchell JL, Pye A, Okafor VC, Hill SL, Stockley RA. In vivo study of indomethacin in bronchiectasis: effect on neutrophil function and lung secretion. *Eur Respir J.* 1995 Sep;8(9):1479-87.
14. Pizzutto SJ, Upham JW, Yerkovich ST, Chang AB. Inhaled non-steroid anti-inflammatories for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 27;(1):CD007525.
15. https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_180220_20.pdf
16. Smith GB, Redfern OC, Pimentel MA, Gerry S, Collins GS, Malycha J, Prytherch D, Schmidt PE, Watkinson PJ. The National Early Warning Score 2 (NEWS2). *Clin Med (Lond).* 2019 May;19(3):260.
17. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis:

For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):762–774.

ANEXO 1

Posicionamiento de la Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias sobre el Ibuprofeno inhalatorio para pacientes con COVID-19 al 18 de Septiembre del 2020

La RedArets no recomienda el uso de ibuprofeno inhalatorio hasta no contar con evidencia sobre su eficacia y seguridad proveniente de estudios clínicos bien diseñados con bajo riesgo de sesgo como los ensayos controlados aleatorizados.

La pandemia de COVID-19 causada por un nuevo virus SARS-CoV2, ha desencadenado la búsqueda vertiginosa de alternativas terapéuticas o preventivas que permitan mitigar su impacto. En la carrera contra el virus, en lo que va del año, se han registrado en Argentina 634 presentaciones de estudios¹. El 30% pertenecen a intervenciones farmacoterapéutica, algunos son agentes con actividad viral específica, otros con diferentes indicaciones a los fines de explorar un eventual “reposicionamiento terapéutico”, o bien la búsqueda de estrategias para la inmunización activa o pasiva. En ese contexto, las agencias regulatorias, los organismos sanitarios internacionales y las sociedades científicas en todo el mundo han emitido diferentes recomendaciones que orientan sobre las indicaciones y formas de administración de estas terapias, y algunos resultados preliminares².

Acerca del ibuprofeno:

Al principio de la pandemia se cuestionó fuertemente el uso de Ibuprofeno vía oral en pacientes con COVID-19, bajo la “sospecha” de un supuesto efecto perjudicial en el curso de la enfermedad; basado en la información de las chas técnicas de los medicamentos disponibles en el mercado, que contienen ibuprofeno. Se sabe que, el ibuprofeno puede enmascarar los síntomas de las infecciones, lo que podría retrasar los diagnósticos y llevar a la detección avanzada de infecciones, aunque se refiere a cuadros generales, no específicamente a la infección por COVID 19. Posteriormente, se han publicado varias decenas de estudios no aleatorizados, que si bien no son definitivos, parecen descartar que estos medicamentos lleven a un peor resultado clínico. De hecho, algunos investigadores han planteado que incluso podrían tener un efecto beneficioso en ciertas etapas de la enfermedad, por lo que hay “ensayos” en curso evaluando esta hipótesis³⁴. Entre estos estudios, sólo 2 estudios (uno con ibuprofeno inhalado y uno con ibuprofeno lipídico vía oral) y un estudio observacional presentan protocolos publicados⁵, aún sin resultados publicados en revistas científicas con revisión de pares. El estudio registrado como ensayo clínico acerca del uso del ibuprofeno inhalado⁶ al que se refiere el pedido, llamado “Córdoba Trial”, es en realidad el nombre de un programa ampliado de uso compasivo para pacientes infectados con SARS-CoV-2, y no debe confundirse con la terminología “clinical trials” que hace referencia a los ensayos clínicos de investigación que registra la FDA. Al leerlo en profundidad se entiende que, desde el punto de vista metodológico, se trata de un estudio abierto de una sola rama “open label”, sin comparador, amparado bajo un programa de uso compasivo en pacientes graves. Es decir, este estudio no es un ensayo clínico controlado ni aleatorizado que constituye el gold standard para establecer si un nuevo tratamiento es efectivo y seguro. Este estudio abierto iniciado no podrá aportar información concluyente acerca de la eficacia del tratamiento de pacientes graves con COVID-19, dado el diseño y la calidad de datos que aportará y su elevado riesgo de sesgos. Textualmente dice el estudio: “Todos los pacientes o su representante legalmente autorizado deben proporcionar un consentimiento informado por escrito y el paciente será examinado para evaluar su elegibilidad. Los pacientes elegibles recibirán ibuprofeno por inhalación tres veces al día,

además de la atención estándar, hasta que el paciente tenga un resultado negativo, o su médico considere suficiente o el paciente solicite dejar de hacerlo.” Existen datos preclínicos en pacientes con fibrosis quística⁷ donde la solución inhalada podría favorecer actividad bactericida sobre *Pseudomonas* y otras bacterias, de acuerdo con evidencia *in vitro* sobre cultivos celulares. Este mismo grupo de autores, sugiere en un editorial publicado⁸ este año que el Ibuprofeno inhalado por su efecto sobre el epitelio respiratorio puede constituir una hipótesis prometedora en el contexto de desarrollo de ensayos clínicos con este producto. Es importante remarcar la diferencia entre ser potencialmente efectivo en estudios *in vitro* y resultar efectivos en seres humanos, así como la gran diferencia entre resultar potencialmente efectivo para tratar infecciones por bacterias y serlo en infecciones por virus y por COVID en particular. Son precisamente hipótesis como ésta, las que deben conducir a que se diseñen estudios controlados y aleatorizados, siempre que sea posible, para verificar o descartar la hipótesis. Esta es la forma en que avanza el conocimiento científico. En cuanto a la regulación de su uso por agencias y gobiernos, la Agencia Nacional de Medicamentos⁹ (ANMAT), en un comunicado oficial, informa “Esta Administración Nacional reitera que no se ha iniciado ningún trámite para la evaluación del protocolo de estudios de farmacología clínica del producto LUARPROFENO (Ibuprofeno en solución inhalatoria y nebulizable). Por ende, hasta tanto se cumplimente con este procedimiento, este Organismo no puede expedirse y/o tomar decisiones al respecto. En caso de que la empresa titular del producto presente la documentación correspondiente según la normativa vigente (Disposición 6677/2010), esta Administración Nacional evaluará y analizará la misma con los criterios y plazos establecidos para este procedimiento”, En relación con el uso compasivo de una droga¹⁰, el cual se define como aquellos tratamientos en los cuales no existen alternativas terapéuticas en enfermedades que comprometen la vida del pacientes y aun cuando se encuentre implicada una enfermedad con riesgo de vida, debe existir una base racional en la evidencia científica para concluir que la droga puede ser efectiva para el paciente a quien se desea ofrecer, y no debe exponerse al mismo a un riesgo no razonable. Por lo tanto, dado que esta droga, Ibuprofeno solución para nebulizar, fundamenta su uso en un estudio preclínico de tipo “*in vitro*” en otra patología (para la cual tampoco está aprobado el uso de la droga), no existen ensayos clínicos apropiadamente diseñados en curso para la indicación propuesta y esta formulación no se encuentra avalada por la ANMAT para ese uso y en esa forma de administración en nuestro país, sumado a que existen alternativas terapéuticas eficaces o de eficacia en estudio, la solución de Ibuprofeno inhalado no se recomienda para uso compasivo en el tratamiento de pacientes graves con COVID-19. Por el momento, hasta que no contemos con otros resultados, los antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno, entre otros, pueden ser utilizados con seguridad en los pacientes sintomáticos, fuera del ámbito hospitalario para el tratamiento de síntomas leves (la decisión en pacientes de mayor gravedad depende de muchos otros factores). No se desestima su uso en el contexto de ensayos clínicos debidamente diseñados y avalados por las autoridades pertinentes. No es comprensible que la forma de introducción en las diferentes provincias haya utilizado vías legislativas en la aprobación del uso, cuando es una facultad de los ministerios de salud. Los elaboradores/investigadores han saltado las vías sanitarias de inscripción como ensayos clínicos controlados, aprobación por los comités de bioética, como uso compasivo, donde los usuarios contarían con las garantías sanitarias debidas. Sobre lo dicho, es importante remarcar que, los miembros del Equipo de Salud son los responsables de los riesgos, reacciones o resultados desfavorables, inmediatos o tardíos, de imposible o difícil previsión dentro del campo de la práctica médica,

al prescribir o efectuar procedimientos o tratamientos que no estén avalados científicamente. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado inecaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público”¹¹

Tanto la OMS como la OPS han generado un importante número de publicaciones sobre la guía ética para la investigación y el uso compasivo de medicamentos en el contexto de emergencias y en pandemia^{12 13 14 15 16 17 18}. En el documento de OPS titulado: “Acerca del uso de emergencia de intervenciones no probadas y fuera del ámbito de la investigación. Orientación ética para la pandemia de COVID.19, nuestra autoridad regional sanitaria OPS y la OMS recuerda que utilizar fármacos por uso compasivo y fuera del ámbito de la investigación solo es aceptable cuando se cumplen las siguientes condiciones:

- 1) no existe ningún tratamiento de eficacia comprobada
- 2) no es posible iniciar ensayos clínicos inmediatamente
- 3) se dispone de datos que proporcionan un apoyo preliminar de la eficacia y la seguridad de la intervención, al menos de estudios de laboratorio o en animales, y el uso de la intervención fuera de ensayos clínicos ha sido sugerido por un comité científico asesor debidamente calificado, sobre la base de un análisis favorable de los riesgos y beneficios
- 4) las autoridades competentes del país, así como un comité de ética debidamente calificado, han aprobado dicho uso
- 5) se dispone de recursos adecuados para garantizar que los riesgos puedan minimizarse
- 6) se obtiene el consentimiento informado del paciente
- 7) y se supervisa el uso de emergencia de la intervención y los resultados se documentan y se comparten oportunamente con la comunidad médica y científica en general

Estas pautas conocidas como Marco MEURI, muestran que el punto 2 no se cumple en el caso del ibuprofeno inhalatorio. No hay explicación por la que no se pueda iniciar un ensayo clínico controlado aleatorizado que permita evaluar con bajo riesgo de sesgos la eficacia y seguridad de esta intervención.

CITAS

1. Informe de la Dirección de Investigación en Salud del Ministerio de Salud Argentina a cerca de 634 estudios. Septiembre 2020
2. Recomendaciones de organismos, agencias de salud y sociedades científicas nacionales e internacionales para el tratamiento farmacológico de covid-19 ver 4- septiembre 2020 Hospital de Pediatría JP Garrahan. Área de Farmacia V4_09_202 Disponible en:https://www.garrahan.gov.ar/PDFS/medicamentos/ROAST_COVID-
3. Living Overview of the Evidence (L-OVE). (s. f.). Epistemonikos. 16 de septiembre de 2020, de https://app.iloveevidence.com/loves/5e6fdb9669c00e4ac072701d?question_domain=5b1dcd8ae611de7ae84e8f14&population=5e7fce7e3d05156b5f5e032a&intervention=5cf1daa5dbe4d25bcfbee0294.NCT04334629.
4. LIBERATE Trial in COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334629?term=ibuprofen&cond=Covid19&draw=2&rank=3>
5. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=ibuprofen&cntry=&state=&city=&dist=). (s. f.). ibuprofen | Covid19 - List Results - ClinicalTrials.gov. Recuperado septiembre 2020, de <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=ibuprofen&cntry=&state=&city=&dist=>
6. «Córdoba Trial». (2020). Inhaled Ibuprofen to Treat COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov.

- NCT04382768.<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04382768?term=ibuprofen&cond=Covid19>
7. Muñoz, A., Alasino, R., Garro, A., Heredia, V., García, N., Cremonezzi, D., & Beltramo, D. (2018). High Concentrations of Sodium Chloride Improve Microbicidal Activity of Ibuprofen against Common Cystic Fibrosis Pathogens. *Pharmaceuticals*, 11(2), 47.<https://doi.org/10.3390/ph11020047>
 8. García NH, Porta DJ, Alasino RV, Muñoz SE, Beltramo DM. Ibuprofen, a traditional drug that may impact the course of COVID-19 new effective formulation in nebulizable solution [published online ahead of print, 2020 Jul 7]. *Med Hypotheses*. 2020;144:110079. doi:10.1016/j.mehy.2020.110079
 9. ANMAT. (2020 sep). ANMAT reitera sobre LUARPROFENO. [Argentina.gob.ar.https://www.argentina.gob.ar/noticias/anmat-reitera-sobre-luarprofeno](https://www.argentina.gob.ar/noticias/anmat-reitera-sobre-luarprofeno)
 10. ANMAT. (1995). Uso compasivo de drogas. Disposicion ANMAT_840-1995.
http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_840-1995.pdf
 11. El uso compasivo de medicamentos Cantao, Fabio Fidel. Abogado, UBA. Actualización en Propiedad Intelectual y en Bioética, Facultad de Derecho, UBA. Asesor Legal de la ANMAT. Disponible en: <http://www.salud.gob.ar/dels/entradas/el-uso-compasivo-de-medicamentos>
 12. Organización Panamericana de la Salud. Orientación ética sobre cuestiones planteadas por la pandemia del nuevo coronavirus (COVID-19). OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52142> .
 13. Organización Panamericana de la Salud. Seguridad de los pacientes con COVID-19 en relación con el uso de medicamentos sin evidencia científica sobre su beneficio. Washington, DC: OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52219> .
 14. Organización Panamericana de la Salud. Consideraciones para la supervisión regulatoria de los ensayos clínicos en la pandemia de COVID-19. Washington, DC: PAHO; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52266>
 15. Organización Mundial de la Salud. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331446/WHO-2019-nCoV-clinical2020.4-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> .
 16. Organización Mundial de la Salud. Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks. Ginebra: OMS; 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250580> .
 17. Organización Panamericana de la Salud. Orientación y estrategias para agilizar la revisión y supervisión éticas de investigaciones relacionadas con COVID-19. OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52090> .
 18. Organización Panamericana de la Salud. Modelo y pautas operativas para la revisión y supervisión éticas de las investigaciones relacionadas con COVID-19. OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52087> .cuando sea oportuno, puesta a disposición del público”.

B)

Uso de ibuprofeno Inhalado

En vista que su eficacia no ha sido comprobada, que hay objeciones de seguridad en relación con los pacientes, y que plantea un riesgo para el personal tratante, **la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva recomienda que el ibuprofeno inhalado no sea empleado con fines terapéuticos.**

Comité de Neumonología Crítica, Capítulo de Kinesiología Intensiva.

La Pandemia COVID-19 ha puesto al sistema sanitario y a sus profesionales bajo un estrés nunca visto. Los intentos por encontrar terapéuticas para una enfermedad que ya ha producido a nivel global casi un millón de muertes han sido extensos y desesperados. Se han formulado un sin número de hipótesis que, aún sin haber sido verificadas, han llegado a la prensa, se han publicitado como soluciones mágicas y han creado en la población enormes y falsas expectativas de curación de la enfermedad.

Este es el caso con el recientemente postulado ibuprofeno inhalado. Hasta hoy, es solamente una hipótesis formulada sin ninguna verificación y de validez *a priori* cuestionable: la acción anti-inflamatoria de la droga podría disminuir una respuesta excesiva de los mecanismos inmunológicos del huésped pero podría también reducir la capacidad del paciente de hacer frente a la infección por COVID-19 u otras infecciones concurrentes o silentes: los inhibidores de la ciclooxigenasa como el ibuprofeno deterioran la inmunidad por CD4 T y exacerban, por ejemplo, infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* aerosolizado (1). También, se ha postulado que el ibuprofeno podría incrementar la expresión de ACE2, provocando un mayor riesgo de COVID-19 grave (2).

Sin embargo, los cuestionamientos más importantes para el uso de ibuprofeno inhalado, pasan por la seguridad, tanto del paciente como del profesional tratante.

Desde el punto de vista del paciente, cualquier sustancia nebulizada puede provocar hiperreactividad bronquial. Los datos presentados de espirometrías en pocos voluntarios son insuficientes para garantizar la seguridad de la medida. Las consideraciones que se realizan a propósito de esta experiencia son especulativas y carentes de fundamento. Más aún, la solución de ibuprofeno para la nebulización es hipertónica. En un ensayo clínico controlado en 777 pacientes con bronquiolitis, la nebulización con solución hipertónica no disminuyó las internaciones pero se asoció a más efectos adversos, comparada con solución isotónica (2). Otro estudio también evidenció más tos (46% vs. 20%) y rinorrea (58% vs. 31%) (3). Otro ensayo controlado debió suspenderse prematuramente por futilidad y efectos adversos (4). La solución hipertónica aumenta la hiperreactividad bronquial, no sólo en asma (5) sino también en EPOC (6,7). De hecho, la inhalación de un antiinflamatorio es un test de provocación de broncoconstricción (8). Además, los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina son susceptibles a los antiinflamatorios inhalados (9).

Desde el punto de vista de los profesionales tratantes (así como de otros pacientes internados en el mismo sector), el procedimiento de nebulización es altamente aerosolizante. En un intento de reducir el riesgo de transmisión horizontal, el laboratorio productor plantea sistemas para realizar la nebulización. Sin embargo, los sistemas de protección son onerosos y escasean.

Cnel. Nicolo Vega 4617 - 1414 Buenos Aires - Argentina

Tel/Fax: (54-11) 4778 0571 / 4778 0581

www.sati.org.ar

Recomendacion uso de ibuprofeno inhalado

1,223
views



Sociedad Argentina de Terapia Intensiva

18 uploads >



SOCIEDAD ARGENTINA DE NEUMONOLOGIA

DOCUMENTO DE POSICIÓN

"Ibuprofenato de sodio en COVID-19"

31 de agosto de 2020

En las últimas semanas ha cobrado estado público a través de los medios de comunicación, que el ibuprofenato de sodio en forma nebulizada está siendo utilizado en pacientes que cursan formas moderadas y graves de Covid-19, en nuestro país.

Este uso terapéutico sólo se lleva adelante bajo los términos metodológicos de "Uso compasivo", es decir, una indicación para pacientes graves, con el debido consentimiento y amparado sólo en el inciso 37 de la Declaración de Helsinki. Como no tiene un marco legal mayor que el señalado, no cumple los criterios de investigación que permitan obtener conclusiones de seguridad y eficacia.

Estado de situación:

1. Un equipo de Investigadores, con el apoyo del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba a través de la Resolución 0391/20 del 02 de abril aprobó el Uso Compasivo Ampliado, facilitando así (aunque no se mencione en forma explícita) el tratamiento con Ibuprofenato Sódico Hipertónico Nebulizable en la Provincia, una molécula antiinflamatoria modificada por un reconocido bioquímico investigador, el Dr. Dante Behramo.
2. Un segundo equipo desde Buenos Aires liderado por el Dr. Alexis Doreski desde la Fundación Respirar se sumó al proyecto desde el inicio, tratando pacientes con Covid-19 sin tener el apoyo que lograron los científicos y los médicos en Córdoba.
3. El Ministerio de Salud de la Provincia de Jujuy, emitió el 14 de agosto de 2020 la Resolución 1651/20 de Uso Compasivo Ampliado, autorizando la utilización del producto en investigación Luarprofeno/Ibuprofeno sódico hipertónico nebulizable en Covid-19.
4. El Ministerio de Salud de la Provincia de La Rioja, emitió el 27 de agosto de 2020 la Resolución 1018/20 también autorizando la utilización del Ibuprofenato de sodio en Covid-19.
5. Los médicos de Córdoba, Buenos Aires, Jujuy y La Rioja que están utilizando este tratamiento bajo uso compasivo reportan mejoría de los pacientes luego de iniciar la medicación.

Respecto de la seguridad:

1. No se han reportado a la fecha, contagios por aerosolización del producto al nebulizarlo, utilizando los elementos de protección personal y una capota especialmente diseñada.

2. Los médicos e investigadores no han reportado efectos adversos serios en más de los 150 casos tratados.

Estados Unidos otorgó una aprobación al Remdesivir el día 4 de mayo de 2020. La autorización es temporal y no reemplaza el proceso formal de presentación, revisión y aprobación de solicitudes de medicamentos nuevos. Remdesivir sigue siendo un medicamento experimental sin aprobación por la FDA. Asimismo, el gobierno de Estados Unidos coordinará la donación y distribución de Remdesivir a los hospitales de las ciudades más afectadas por la pandemia.

La Sociedad Argentina de Neumonología apoya los esfuerzos de los científicos y médicos involucrados en el tratamiento con Ibuprofeno de sodio hipertónico nebulizable a pacientes con Covid-19.

Es necesario dar un marco legal sustantivo para alcanzar conclusiones científicas más rápidamente.

Por los pacientes, por los médicos y por la medicina.



Dr. Carlos Mario Boccia
Presidente Comité Científico



Dr. Abel Esteban Bordón
Presidente



NO HAY EVIDENCIAS DE LA EFICACIA DEL IBUPROFENO NEBULIZADO EN LA COVID-19. DECLARACIÓN DE LA SECCIÓN INFECCIONES DE LA ASOCIACIÓN ARGENTINA DE MEDICINA RESPIRATORIA. (AAMR)

En las últimas semanas ha cobrado estado público por los medios de comunicación, que el ibuprofenato de sodio en forma nebulizada ha sido utilizado exitosamente en pacientes con formas moderadas y graves de Covid-19, en nuestro país. El uso de este tratamiento es apoyado por algunos grupos de médicos y por algunos gobiernos provinciales.

La COVID-19 es posiblemente uno de los problemas de salud de mayor impacto en la sociedad de los últimos 100 años cuyas consecuencias se verán por generaciones, con un creciente impacto en morbilidad, mortalidad y discapacidad y un incalculable costo económico.

Si algo se hizo evidente con el devenir de los hechos recientes es que aún no se han encontrado formas de tratamientos eficaces y que es prioritario entre nuestros deberes como médicos el de “Primero no Dañar”, lo que incluye no diseminar información errónea o confusa que genere falsas expectativas en la población y en el personal de salud.

Desde la Sección de Infecciones Pulmonares de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria hemos desarrollado una extensa revisión de actualización continua sobre todo el conocimiento científico generado en los últimos meses, que se plasmó en la publicación de una serie de Orientaciones sobre terapéutica, fijando posiciones tendientes a evitar que se indique o realicen determinados tratamientos cuya utilidad no está demostrada o que resulten inútiles, e hicimos la reserva de que existen algunos tratamientos de efectividad dudosa o no suficientemente probada que solo podrían ser utilizados en el contexto de un ensayo clínico bien diseñado, con el consentimiento informado del paciente.

Para el caso concreto del Ibuprofeno inhalado no existe aún evidencia científica alguna sobre su supuesta efectividad en COVID 19 que haya sido obtenida según los estándares aceptados. Es, al momento actual, una mera hipótesis que no se encuentra ni siquiera en fase de investigación preliminar. Por ello resaltamos y alertamos sobre la irresponsabilidad siquiera de mencionarlo como una opción ante los medios y fuera de los contextos adecuados que son los de los estudios supervisados por autoridades competentes y de los resultados publicados en revistas científicas, lo cual lleva a generar falsas expectativas, desorientar a los equipos de salud tratantes induciéndolos a indicar tratamientos no autorizados y no debidamente probados y agregar costos innecesarios al sistema de salud. Asimismo, todas las investigaciones en marcha con nuevos medicamentos o tecnologías, deben suscribirse a las normas de buena práctica clínica y atenerse a las pautas nacionales e internacionales que regulan la materia. Desde nuestro punto de vista no consideramos aceptable que los gobiernos adopten decisiones en el ámbito de la salud pública que no estén avaladas por la evidencia científica.

La investigación científica rigurosa es la herramienta de avance más poderosa que tiene la ciencia médica y reivindicamos su valor transformador en la búsqueda de recursos para enfrentar esta abrumadora pandemia.

Firmantes por la Sección Infecciones de la AAMR

Carlos M. Luna, Alejandro Chirino, Oscar Rizzo, Alejandro J. Videla, María Eugenia Alais, Alejandra Gonzalez, Mariano Izaguirre, Laura Pulido, Marco Antonio Solís Aramayo, Carlos Fabián Victorio, Gabriel Yusti, Hernando Sala,

Adrián Ceccato, Laura Osken, Rocío Cardozo, Anahí Acuña Apodaca, Enrique Barimboim, Jimena Falco, Ileana Palma, Lilian Cano, Ariel Manti, Patricia Aruj, Fabián Galeano, Cristina Reyes, Betiana Pereyra

https://www.aamr.org.ar/orientaciones_covid19/orientaciones_aamr_covid.pdf Ibuprofen, a traditional drug that may impact the course of COVID-19 new effective formulation in nebulizable solution. N.H. Garcia y cols. Medical Hypotheses 144 (2020) 110079

Dra. Betiana Pereyra
Secretaria AAMR

Dra. Susana Lühning
Presidente AAMR



Fundacion Respirar

FUNDACIÓN RESPIRAR DOCUMENTO DE POSICIÓN

“Los pacientes no tienen tiempo”

21 de Septiembre de 2020

Día de la Sanidad

Una droga de las más seguras conocidas por la humanidad es el ibuprofeno. Su ingreso al mercado se produjo en el año 1967 en Inglaterra, en 1974 en EEUU y desde 1984 se acepta como medicamento de venta libre. Actualmente, se realizan más de 20 millones de prescripciones anuales de este medicamento, sin tener en cuenta su amplia venta sin receta¹. Tan segura se considera esta droga, que es usada en neonatos prematuros para el cierre del conducto arterioso persistente (CAP). Un reciente metaanálisis que incluyó 39 ensayos (2843 lactantes) encontró que el ibuprofeno fue tan efectivo como la indometacina para cerrar el CAP, causó menos efectos secundarios transitorios en los riñones y redujo el riesgo de enterocolitis necrosante. En los estudios analizados fueron incluidos neonatos de menos de 28 semanas de gestación y hasta 36 semanas, de menos de 1000 g y hasta 2500 g de peso, en regímenes por vía oral o endovenosa de ibuprofeno 10 mg/kg y hasta regímenes de altas dosis de ibuprofeno 20 mg/kg/día². **Por lo tanto, no puede dudarse de la seguridad de una dosis de 50 mg cada 8 horas, aunque sea administrada por una vía diferente como es la vía inhalatoria, cuando se administra por vía endovenosa a neonatos.**

Existen como todos sabemos muchos niveles de evidencia, y el primer nivel de evidencia es la observación. Un nivel de evidencia bajo que es la observación y el uso compasivo es solamente eso. Pero no es falta de evidencia. No podemos pretender evidencia indexada antes de tratar, mientras la gente, pacientes y colegas están muriendo. Los pacientes somos todos, ahora más que nunca hay que entender eso. Los médicos asistenciales, los intensivistas, los kinesiólogos, los enfermeros, los profesionales de la salud que están al lado del paciente agonizante, asfixiado,

¹ LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Ibuprofen. [Updated 2018 Apr 16].
² Cochrane Database of Systematic Reviews Ibuprofeno para el tratamiento del conducto arterioso persistente en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer (o ambos) Cochrane Systematic Review – Intervention. Version published: 11 February 2020 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003481.pub8>



Fundación Respirar

son aquellos que más nos comprenden. También necesitamos publicar papers con la teoría y con los resultados, no merecemos mientras tanto recibir críticas vacías de contenido sin ánimo de ayudar.

Hablamos de un tratamiento de probada seguridad que ya ha sido utilizado bajo uso compasivo en más de 300 pacientes de la Argentina, en casos moderados, severos y críticos con COVID-19. Se ha presentado en ANMAT toda la información disponible hasta el momento, realizando un corte en una fecha determinada por razones de premura hacia un estudio de investigación.

El proyecto tiene al día de hoy más de 300 profesionales que lo apoyan, una Sociedad Científica (Sociedad Argentina de Neumonología) que fue la primer sociedad de neumonólogos del país, desprovista de intereses económicos y sin "apoyos" para congresos.

Ante la muerte, el drama y la falibilidad del sistema de salud, creemos inoportuno postular principios del método científico aplicándolos al uso compasivo, ya que no son comparables, ni es moralmente aceptable esgrimir argumentos metodológicos que estén por encima de la vida de las personas. El momento requiere de una conducta médica excelsa, superadora, que es cuidar a los pacientes por sobre todo lo que hacemos. (MÉDICO del griego MEDEOS: "EL QUE CUIDA A OTRA PERSONA")

Hemos recibido con sorpresa la declaración emitida por cierta asociación médica con fecha 3 de septiembre de 2020 en la cual refieren erróneamente que no hay evidencias de la eficacia del ibuprofeno nebulizado como tratamiento en COVID-19. Los firmantes están emitiendo una opinión apresurada y sin poseer en su poder datos ni valoraciones de pacientes del equipo de investigadores coordinado por el laboratorio Química Luar, apoyado científicamente por Fundación Respirar y por la Sociedad Argentina de Neumonología. (SAN) Les pedimos que lean la información que en un futuro cercano pondremos a disposición de la sociedad entera, tal como postula la Declaración de Helsinki que seguimos con especial atención.

Habiendo leído con mucha atención y estupor la expresión de colegas neumonólogos que confunden uso compasivo con investigación clínica, ya que expresan que no estamos utilizando un grupo control o un grupo placebo, sabemos que evidencian un profundo desconocimiento de la problemática. (Dirigirse a Declaración de Helsinki, inciso 37 para mayor información al respecto).

Existe en el uso compasivo de este tratamiento una relación riesgo/beneficio evidentemente despareja a favor de estos últimos que algunos colegas parecen no comprender por desconocimiento, falta de voluntad u otros intereses.



Fundación Respirar

Es menester para algunos médicos dejar el escritorio. Los pacientes no tienen tiempo de vida para tolerar discusiones vacías de sentido entre neumonólogos y otros colegas.

Consideramos inoportuna, irresponsable, y prematura toda comunicación recibida sin consultarnos información al respecto. Será la historia el mejor juez que decida cuál fue la actitud superadora en esta crisis global.

Siempre debemos recordar que bajo el velo de aparente prudencia y resguardo de la ciencia y de algunas sociedades pueden esconderse otros intereses. Consideramos inhumano no tratar a un paciente agonizante por falta de aire teniendo un medicamento que consideramos por la observación hasta el momento con un perfil de seguridad excelente y una eficacia preliminar muy evidente a la simple observación. Circunstancias extraordinarias requieren medidas extraordinarias. Sería irracional sentarse a mirar cómo mueren los pacientes, esperando una publicación en un jornal científico para poder recién ahí actuar.

Todos los argumentos confusos, tendenciosos e inexactos que se han publicado podrían ser válidos para investigación clínica farmacológica. No lo son para asistencia. El uso compasivo es asistencia. Al no existir experiencia previa en la historia de la Argentina de uso compasivo de medicamentos experimentales, es necesario explicar a la comunidad científica que nuestra intención no es de ninguna manera evitar las fases de investigación que todos conocemos. Por el contrario, se ha presentado el ECLIN solicitando aprobación para un Estudio Fase 2 a la autoridad regulatoria con fecha 16 de septiembre con número de expediente 1-0047-0002-000699-20-9. "Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado, de fase 2 (Pegasus) para investigar el efecto de Ibuprofeno Inhalatorio en la recuperación clínica de pacientes con infección respiratoria aguda, mediado por COVID 19".

Entendemos que muchos médicos que nunca han utilizado el ibuprofeno inhalado están escribiendo desde un lugar poco sólido, poco científico, cargado de soberbia y sobre todo poco humano, y que probablemente los comprometa moralmente en un futuro no muy lejano cuando observen los efectos de este medicamento que nosotros venimos observando desde el inicio de la pandemia.

Una de las grandes confusiones de profesionales no dedicados a investigación en su más amplia expresión, o que limitan su campo de acción exclusivamente a ensayos clínicos aleatorizados radica en la restricción de la definición de "uso compasivo" en Argentina. Esta definición no excluye la definición de "Compassionate Use" de la FDA, ya que ambas se refieren a situaciones muy diferentes explicadas a continuación.

Para ANMAT el "Uso Compasivo" o como lo denominan las normas Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos (RAEM) supone únicamente la importación de un medicamento



Fundación Respirar

registrado en otro país y no en la Argentina³. Esto se debe al rol específico de ANMAT, que debe autorizar el registro para la venta de nuevas drogas que atraviesen los límites inter jurisdiccionales y la importación de drogas no registradas. Pero la ANMAT no regula los tratamientos que un médico en el marco de la asistencia brinda a sus pacientes.

Para la FDA, el "Uso Compasivo" o "Uso Expandido" involucra la utilización de medicamentos registrados o **experimentales**, para tratar enfermedades graves o sin tratamiento. No consideran el uso off label ya que esto queda a entera consideración del médico tratante.

Dada la inexistencia de tratamientos probados para el SARS-CoV-2 todas las drogas que se administran son experimentales para esta indicación, es decir que se administran bajo modalidad "off label" (fuera de prospecto) o están enmarcadas en programas de uso compasivo o ensayos clínicos.

Como ejemplo de ello, el 1 de mayo de este año la FDA emitió una Autorización de Uso de Emergencia (EUA) para remdesivir para el tratamiento de adultos y niños hospitalizados con enfermedad grave por COVID-19, siendo una droga experimental, no aprobada aún ni en venta para ninguna indicación⁴.

Posteriormente fueron publicados dos reportes con resultados del uso compasivo de remdesivir en COVID-19. En el primero de ellos fueron tratados 35 pacientes⁵. Otro trabajo incluyó 61 pacientes que recibieron remdesivir por uso compasivo⁶. Similar situación se ha producido con el tratamiento con plasma de convaleciente. Recientemente fueron presentados los resultados de seguridad de 20000 pacientes tratados bajo un programa de acceso expandido⁷.

Y en nuestro país con el uso del plasma sucede algo similar. Aunque aún no se hubieran demostrado beneficios en los ensayos clínicos que se están desarrollando, escuchamos cotidianamente que los gobiernos o las legislaturas recomiendan donar plasma y muchos colegas lo aplican sin tener aún, los resultados de los ensayos. Sin ningún dato de eficacia.

³ Disposición N° 4616/19 que dejó sin efecto el viejo mecanismo del uso compasivo instituido en 1995 por la Disposición 840, y posteriormente modificado por la Disposición 2324/97, 5472/01 derogadas por la Disposición 10401/2016 y la Disposición_10874/2017

⁴ FDA Emergency Use Authorization Remdesivir Disponible en <https://www.fda.gov/media/137564/download>

⁵ Antinori S et al Compassionate remdesivir treatment of severe Covid-19 pneumonia in intensive care unit (ICU) and Non-ICU patients: Clinical outcome and differences in post-treatment hospitalisation status Pharmacological Research 158 (2020) 104899

⁶ Grein J et al, Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 N Engl J Med 2020;382:2327-36. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016

⁷ Joyner MJ et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. Mayo Clin Proc. 2020;95



Fundación Respirar

Se entiende perfectamente que colegas que no se dedican a investigación confundan esta sutil pero importante diferencia, nos parece poco responsable que sea postulado por una sociedad o grupo sin informarse al respecto y sin consultar qué datos hemos obtenido hasta el momento. No escuchamos que ninguna sociedad se expida en contra del uso compasivo del plasma. Esto llama poderosamente la atención.

Debemos decidir como médicos y como seres humanos si nos sentamos a esperar el próximo paper que le siga a Recovery, que venga del exterior, en lengua anglosajona sería ideal ya que lo comprenden mejor algunos colegas, mientras tanto podríamos dejar morir a los pacientes escudándonos en "la ética del método científico", o quizás podríamos también pensar con criterio médico, con humanidad, con humildad y con sensibilidad por sobre lo que aprendimos en los libros.

Es de público conocimiento que las provincias de Córdoba, Jujuy, La Rioja, Santa Fe, Salta, y Tucumán han adoptado el uso generalizado de este medicamento en pacientes con COVID-19. Emulando la aprobación de emergencia del Remdesivir en Estados Unidos por el gobierno federal, tras haber observado una mejoría terapéutica inferior a la que nosotros observamos, también en uso compasivo (o sea sin grupo control) y en un número de pacientes muy inferior al que nosotros hemos tratado. Estas provincias legislaron poniéndose a la altura de la situación. Muchos colegas podrán pensar que eso es política, pero los médicos de estas provincias están "observando" los mismos resultados que nosotros observamos en Córdoba y en Buenos Aires. Es por ello que reiteramos, el primer nivel de evidencia es la observación, lo único que define irrefutablemente eficacia son los ensayos clínicos aleatorizados, pero nuestros pacientes, familiares, amigos y colegas en agonía no pueden esperar los resultados ni la publicación.

Resulta soberbio y hasta de mal gusto cuestionar a las provincias de Córdoba, Jujuy, La Rioja, Santa Fe, Tucumán y Salta. No tomaron esta decisión buscando un rédito político. Se asesoraron con médicos de sus respectivas provincias, en función de la experiencia observada, ya que todos usaron el medicamento previamente. En una pandemia no existe lugar para el ego personal ni para el pensamiento pequeño. La soberbia siempre puede hacer más daño. Este proyecto no cuenta con apoyo político explícito de nadie. El apoyo de los gobernadores a nuestro entender fue apoyo a su gente. Apoyo por la vida de sus ciudadanos. Emitir juicio de valor al cuestionar las decisiones provinciales en materia de políticas propias, es un atropello a la soberanía y al federalismo. Las provincias tienen mucho para decir, y están una vez más en la historia de esta Nación, muy adelantadas a Buenos Aires.

Nuestra mejor evidencia sólo por el momento, ya que el resto está en vías de ser publicada, son las declaraciones de los pacientes y sus familiares, de colegas de todo el país, y el hecho de haber actuado en forma totalmente desinteresada y gratuita sin conflictos de interés.



Fundación Respirar

No estamos generando falsas expectativas. No estamos ofreciendo soluciones mágicas. Se trata de un producto con un perfil de seguridad favorable hasta el momento y adecuado de acuerdo a lo poco que se conoce de la fisiopatología de esta enfermedad, un antiinflamatorio de acción local para una hiperinflamación pulmonar de etiología viral.

Es por todo lo expuesto que, convencidos de nuestra actuación en la administración de este medicamento, seguiremos administrándolo en forma compasiva a solicitud de los pacientes y sus familias en el contexto de instituciones de salud y reparticiones del estado que lo legislen, hasta que finalice la realización del estudio clínico oportunamente solicitado a la autoridad regulatoria o se vislumbre en el horizonte el fin de la pandemia. Mientras tanto, seguiremos del lado que más nos gratifica, que es al lado de los pacientes.

Dr. Pablo Alexis Doreski
Neumólogo, Internista
Director de Investigación
Fundación Respirar

Prof. Dra. María Cristina De Salvo
Ex Profesora Titular Neumonología UBA
Presidente
Fundación Respirar

ANEXO 2

REQUISITOS PARA LA PRESENTACIÓN DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN EN EL SISTEMA PROVINCIAL DE SALUD

- Ingresar por Expediente (mesa de entrada institucional), la siguiente documentación adjunta:
- Nota dirigida a la Dirección de Investigación en Salud a cargo de la Prof. Dra. María de los Ángeles Peral. Colocando el nombre del investigador principal, e-mail y teléfono celular. (Nota).
- Aval del Director o Máxima Autoridad de la Institución, en la que se realizará la investigación.
- Resumen del Proyecto de Investigación de hasta 500 palabras.
- Adjuntar en formato papel el Proyecto de Investigación completo, en idioma español y además, enviarlo vía mail a: dir_investigacion@msptucuman.gov.ar
- Nota tipo, Carta Compromiso del Investigador Principal. (Carta compromiso).

CONCLUSIONES: Este Proyecto tiene como finalidad regular el uso como tratamiento de uso compasivo del ibuprofeno nebulizado, bajo estricta vigilancia por un ente provincial, regulando su uso y trazabilidad para evitar prescripción y venta en un acto terapéutico que no este Enmarcado bajo protocolo de investigación. Sin prescripción para su uso terapéutico fuera del mencionado en forma estricta.