

Título: Tratamiento con ibuprofeno inhalatorio en pacientes con patología respiratoria aguda, mediado por COVID-19.

La información contenida en el presente es **estrictamente confidencial** y no debe ser dada a conocer, copiada, presentada para su publicación ni usada para ningún propósito, sin la previa autorización por escrito del **a Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba y/o Química Luar SRL**.

Producto medicinal en investigación: Ibuprofeno en solución salina hipertónica.

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

Tratamiento por compasión ampliada

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 prometedora.

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 mecanismo 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 Pre NIH	ROS Post NIH
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 el 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. Estos indicaron 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.

Como datos adicionales de seguridad de NIH, se evaluaron los cambios en los volúmenes pulmonares, antes y después del desafío con NIH. Con la aprobación del Comité de Ética Local, tres voluntarios sanos fueron nebulizados durante una hora con NIH, y se realizó una espirometría antes y después del desafío (tabla 4).

Tabla 4. Efecto de NIH en volúmenes pulmonares de voluntarios sanos (n = 3)

	Pre NIH	Post NIH	
FVC	4.7±0.9	4.5±0.6	P > 0.1
FEV ₁	3.5±0.7	3.4±0.5	P > 0.1
FVE ₁ /FVC	73.9±2.3	76.8±1.5	P < 0.05 *

El aumento observado en la relación FVE1/FVC indica (en estos preliminares experimentos) que NIH aumenta la proporción de la capacidad vital de una persona que es capaz de exhalar en el primer segundo de la espiración forzada al máximo, lo que sugiere un efecto broncodilatador que puede ser por broncodilatación o por anti inflamación. Además, se estudió la cinética de NIH para valorar seguridad del ibuprofeno inhalado, encontrando que los niveles plasmáticos alcanzados con una nebulización determinados 15 minutos después de la nebulización (tabla 5) fueron:

Tabla 5. Niveles séricos de ibuprofeno después de una hora de tratamiento en cuatro voluntarios sanos.

ID voluntarios	Pre NIH (µg/ml)	Post NIH (µg/ml)
85313	ND	0.796
85312	ND	1.934
85314	ND	1.357
85315	ND	0.262
Promedio ± SD		1.09 ± 0.72

Como se muestra en la tabla 5, el nivel sérico de ibuprofeno inhalado incrementa, en promedio, desde 0 µg/ml a 1.09±0.72 µg/ml. Es importante destacar que una sola dosis de 400 mg de ibuprofeno por vía oral incrementa estos niveles alrededor de 60 µg/ml, resaltando la seguridad de esta nueva presentación farmacológica del ibuprofeno, en términos de concentración terapéutica, comparada con el nivel plasmático alcanzado cuando el ibuprofeno es indicado según su autorización actual.

Finalmente, y con la aprobación del Comité de Ética Local, se trataron tres pacientes con NIH en forma compasiva, debido a insuficiencia respiratoria crónica, uno de ellos con el diagnóstico de Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) y los otros dos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

El paciente con FPI, después de dos meses de tratamiento disminuyó la hipoxemia, mejoró el FEV₁, y las características clínicas, como así también la evaluación radiológica. En ambos pacientes con EPOC mejoró la hipoxemia y disminuyó la dependencia de la suplementación con oxígeno para realizar actividades diarias (Tabla 6 y 7). Ninguno de los pacientes durante la evaluación con NIH fue tratado por neumonía ni presentaron ningún evento adverso grave. Los eventos adversos más frecuentes fueron tos ocasional al comienzo del primer mes de nebulización, esta tos podría deberse al efecto mucolítico. Todos los pacientes mejoraron su calidad de vida.

Tabla 6. Efecto de NIH en volúmenes pulmonares de un paciente representativo

con EPOC sin broncodilatación (n = 1)

	Pre NIH 17Oct19	Post NIH 19Mar2020	
FVC (L), (%T)	2.43 (87)	2.34 (96)	
FEV ₁ (L), (%T)	0.90 (48)	1.24 (68)	
FVE ₁ /FVC (%), (%T)	37 (53)	53 (68)	

Tabla 7. Efecto de NIH en volúmenes pulmonares de un paciente con Fibrosis pulmonar idiopática sin broncodilatación (n = 1)

	Pre NIH 12/9/18	Post NIH 13/3/20	
FVC (L), (%T)	1.66 (43)	2.38 (64)	
FEV ₁ (L), (%T)	1.54 (55)	1.75 (61)	
FVE ₁ /FVC (%), (%T)	92 (125)	73 (103)	

Estos efectos observados en los pacientes podrían explicarse como acciones de NIH, mediados por una reducción en ROS y derivados del ácido araquidónico, adicionalmente al prevenir infecciones bacterianas o virales, y disminuir la viscosidad del moco bronquial, mejoran la ventilación y se previenen complicaciones infecciosas muy frecuentes en la EPOC o FPI. Finalmente, debido a que NIH puede aumentar el óxido nítrico (NO) en el pulmón, incrementa el flujo de la vía aérea y además induce la vasodilatación, mejorando la oxigenación de la sangre.

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- Protocolo de administración de esas formulaciones:

Indicación: Se recomienda comenzar con la administración de ibuprofeno hipertónico al todo paciente que califica como caso sospechoso de COVID-19 en forma inmediata y empírica, hasta confirmar la positividad del RT-PCR del paciente. Se deberá nebulizar una ampolla cada 8 horas utilizando nebulizador de piston. Las nebulizaciones se extenderán hasta la confirmación de la negatividad de RT-PCR, en caso de no confirmarse, se cancela la administración de ibuprofeno hipertónico.

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

Dosis, Ibuprofeno hipertónico, viene en una presentación de ampolla 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 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. Para nebulizar al paciente se utilizará nebulizador OMRON NE-C801, Melipal, modelo 1002, Serie C, o modelos similares.

La **duración del tratamiento** debe realizarse hasta la negatividad del RT-PCR. El tratamiento podría llegar a variar dependiendo de las condiciones en las cuales se encuentra el paciente al inicio y las enfermedades concomitante que presenta, no debería superar los 28 días, pero si se mantiene por mayor tiempo no debería causar algún daño. Es de notar que hay pacientes que están recibiendo esta medicación por un período superior al año en forma diaria.

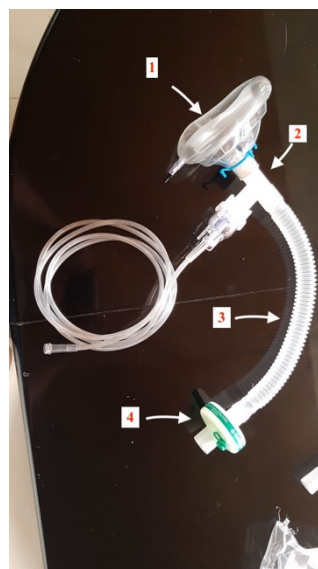
De todos modos, se recomienda suspender la medicación cuando el paciente tenga criterios de alta, o curación de, COVID-19, basados en criterio del médico tratante.

Paciente con neumonía, incluye diagnóstico clínico/radiológico de neumonía, pero sin criterio de intubación comenzar con 1 ampolla de 50 mg/ml cada 8 horas. En esta condición para prevenir la aerosolización, el paciente debe estar en pieza aislada en lo posible. En lo posible utilizar nebulizador que garantice la llegada de la droga al alveolo. El filtro antiviral debe ser reemplazado **cada 30 días**.

La duración del tratamiento no debería ser menor a 14 días o hasta confirmar la negatividad del hisopado nasofaríngeo (según el protocolo de la provincia de Córdoba).

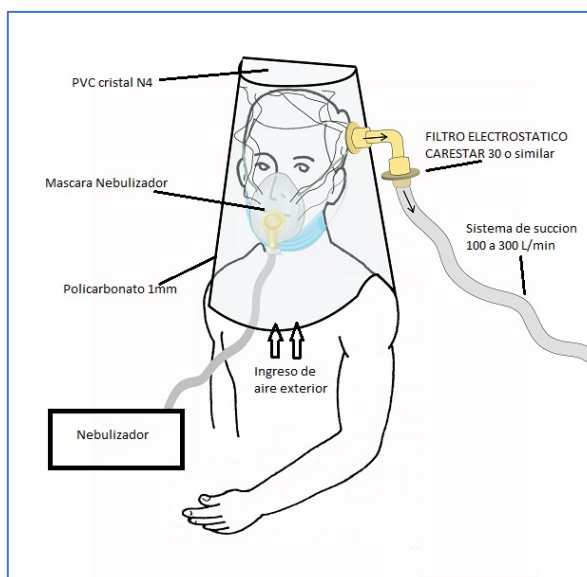
Medidas de Seguridad, Ibuprofeno hipertónico ha demostrado ser una droga muy segura en los pacientes utilizados, pero podría el paciente experimentar tos al inicio de las nebulizaciones y progresivamente comienzan a ceder con las sucesivas sesiones.

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. 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.



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 cada **30 días**. Para evitar confusiones las campanas y los filtros podrán 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 superior.



Objetivos Sanitarios

Objetivo primario

Determinar mejoría de escala de resultados ordinarios de COVID a los 7, 14 y 28 días en pacientes con infección respiratoria aguda, inducida por coronavirus 2019.
Negrativización del hisopado a los siguientes puntos de tratamiento día 7, día 14, 21 y 28.

Objetivos secundarios

- Reducción en días de hospitalización a los 28 días
- Días sin ventilador a los 28 días
- Días libres de UCI a los 28 días
- Puntuación media de NEWS2 (National Early Warning) entre el día 1, 7, 14 y 28.
- Cambio medio de la puntuación qSOFA entre el día 1, 7, 14 y 28.
- Determinar las diferencias en los métodos de oxígeno terapia.
- Tiempo desde la primera dosis hasta la conversión a neumonía normal o leve
- Cantidades de antibióticos requeridos.
- Uso de glucocorticoides
- Incidencia de EA (evento adverso)
- Incidencia de SAE (evento adverso grave)
- Número de muertes por cualquier causa a los 28 días

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 las recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación y el Ministerio de Salud de Córdoba según sea necesario,

Grupo Pacientes internados:

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 inclusión

1. Mujeres y varones de edad ≥ 18 años
2. Que acepte firmar el Formulario de consentimiento informado antes de la administración de la medicación.
3. Que presente Neumonía sin criterios de gravedad (puede presentarse como neumonía intersticial y/o con compromiso del espacio alveolar).
4. Con algunas de las siguientes condiciones:
 - Diabetes.
 - Enfermedad cardiovascular.
 - Enfermedad renal crónica.
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
 - Enfermedades estructurales del pulmón
 - Inmunocompromiso.

5. Paciente que presente resultados positivos por rtPCR para SARS CoV-2, en caso de ser altamente sospechoso, el paciente podrá recibirlo empíricamente hasta obtener los resultados.
6. Sin asma bronquial inestable

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 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, principalmente reacciones alérgicas al momento de la primera 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. Estos datos serán provistos por otro equipo de investigación o serán utilizados controles históricos obtenidos en la literatura médica.

Para la determinación de **mejoría de escala de resultados ordinarios de COVID** se utilizará la escala reportada por la OMS a los 7, 14 y 28 días en pacientes con infección respiratoria aguda, inducida por coronavirus 2019 (15).

Se determinará el tiempo de negativización de cada paciente a los días 7 y 8, 14 y 15, 21 y 22, 28 y 29. Una vez obtenido 2 resultados negativos consecutivos, el tratamiento será suspendido.

Para la determinación de **días de hospitalización**, se considerará, día de admisión, Día 1 y la observación se extenderá hasta el día 28 o alta médica.

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 Modo de ventilación, concentración de oxígeno %, el caudal de oxígeno: L/min). Se define **Días sin ventilador** a los 28 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 28 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, 7, 14 y 28. 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, confirmación COVID-19, y presencia de insuficiencia respiratoria hipercapnia.

Se evaluará la **Puntuación qSOFA** (17) entre el día 1, 7, 14 y 28. Indicado para pacientes ≥ 18 años de edad, fuera de la UCI (es decir, prehospitalario, 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 sistólica y confirmación 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 y los médicos podrán notificar si consideran clínicamente significativo el hallazgo.

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, Cremonuzzi 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_18022020.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.