

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

ACTUALIZACIONES BASADAS EN EVIDENCIA COVID-19

Ibuprofeno inhalado para el tratamiento de pacientes con COVID-19

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID
N°12

Fecha de realización: 26 de Julio de 2021

Fecha de última actualización: 26 de Julio de 2021



Ministerio de Salud
Argentina

RESUMEN EJECUTIVO

Ibuprofeno inhalado para el tratamiento de pacientes con COVID-19

Efectos en la salud	No se encontró evidencia que permita valorar la eficacia y seguridad del ibuprofeno inhalado para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Existe un riesgo potencial de irritación de las vías respiratorias asociada con su utilización en pacientes con enfermedad grave y crítica.	
Implementación: barreras y costo comparativo	No se encuentra aprobado por la agencia regulatoria de Argentina ni de ningún país para su uso en pacientes con COVID-19, ni para el tratamiento de ningún otro problema de salud. No cumple criterios para utilizarse como un fármaco de uso compasivo.	
Recomendaciones	No se identificaron guías de práctica clínica que abordaran su uso en pacientes con COVID-19.	

PACIENTES CON ENFERMEDAD LEVE O DE RECIENTE COMIENZO, MODERADA, GRAVE O CRÍTICA

No se halló evidencia que permita valorar el uso del ibuprofeno inhalado para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Existe un riesgo potencial de irritación de las vías respiratorias en pacientes graves y críticos. No se encuentra aprobada su utilización en Argentina para ninguna indicación y no cumple con los criterios de uso compasivo en nuestro país. No identificaron guías de práctica clínica que abordaran su uso en pacientes con COVID-19.	
--	--

GRUPO DE TRABAJO

Grupo Actualización COVID-19: Ariel Izcovich - Fernando Tortosa

Supervisión CONETEC: Manuel Donato - Carlos González Malla - Santiago Torales

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19 - *Coronavirus Disease 2019*) es una patología respiratoria de humanos producida por la infección por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2.¹ El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 como una pandemia, y desde ese momento hasta el 22 julio del 2021 se ha reportado aproximadamente para Argentina con más de 4.800.000 casos confirmados y 102.818 muertes.^{1,2}

Al no existir un tratamiento farmacológico específico contra el virus hasta el momento, aunque los esteroides sistémicos han demostrado reducir la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 con complicaciones respiratorias graves, la comunidad científica se ha enfocado en la búsqueda y desarrollo de intervenciones antivirales, y en resignificar diferentes tipos de fármacos que se utilizan en otras indicaciones o adecuar dosis a potenciales complicaciones.³

El presente informe pretende evaluar si el uso de ibuprofeno inhalado es eficaz, seguro y resulta conveniente para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Argentina.

INTRODUCCIÓN

El ibuprofeno pertenece a grupo de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y la primera referencia sobre su utilización en pacientes con COVID-19 estuvo referido a sus condiciones de antitérmico y analgésico, independientemente de la vía de administración, generando controversias desde el inicio de la pandemia. En marzo de 2020, las autoridades francesas advirtieron contra el uso de ibuprofeno en pacientes con síntomas de la enfermedad por coronavirus.⁴⁻⁷ Este consejo se basó en informes anecdóticos relativo a casos de COVID-19 grave que habían estado expuestos a ibuprofeno, y asimismo en distintas teorías, en particular, debido a un posible aumento de la expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), el cual representa el punto clave para la penetración celular del SARS-CoV-2.⁶⁻⁹ Esto fue informado rápidamente por algunos investigadores en Europa y resultó en una disminución del 80% en el uso de ibuprofeno en toda Francia.¹⁰⁻¹³ Con esta información la Agencia Europea de Medicamentos instó a la prudencia y la Organización Mundial de la Salud, que recomendó inicialmente no usar ibuprofeno, luego se expidió de manera contraria al respecto en función de evidencias más concluyentes.^{14,15} De manera similar, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido revirtió su recomendación inicial de evitar los AINEs y concluyó que “actualmente no hay evidencia de que el uso agudo de AINEs cause un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 o de desarrollar una enfermedad COVID-19 más grave”.¹⁶ La Sociedad Italiana de Farmacología emitió una declaración en la misma línea.¹⁷ Entre todos los AINEs, el ibuprofeno probablemente fue el objetivo de la discusión debido a que presenta amplia utilización y está disponible sin receta, a diferencia de otros AINEs tanto en Francia como en otros países europeos.

Entre los fundamentos para esta decisión por parte del Ministerio de Salud de Francia se encontraba la posibilidad de que el ibuprofeno podría propiciar un incremento en la ECA-2, aumentando así la entrada de COVID-19 en las células. Sin embargo, no se encontró ningún estudio en humanos que pudiera confirmar dichos hallazgos.^{8,18,19} Otro de los fundamentos se basa en lo que sucede sobre las infecciones bacterianas de tejidos blandos, donde los pacientes que recibieron AINEs tuvieron infecciones más graves debido a acciones inmunosupresivas de los AINEs o el tratamiento tardío debido a la supresión inicial de los síntomas.^{10, 20-22} Sin embargo, un estudio publicado poco tiempo después, realizado por la Universidad del Sur de Dinamarca y el Centro de Análisis de Datos de la Agencia Danesa de Medicamentos, no encontró asociación entre el uso de AINEs y reacciones adversas graves en pacientes con COVID-19.²³ Para este estudio participaron un total de 9.326 pacientes daneses infectados por COVID-19 en el período comprendido entre el 27 de febrero y el 29 de abril de 2020. De estos pacientes, 248 estaban tomando algún tipo de AINEs, y sus resultados mostraron que no existieron diferencias en relación con las hospitalizaciones y mortalidad entre los pacientes que usan AINEs y los pacientes que no los usaron.²³

Otra arista de este tópico, es la hipótesis sobre el beneficio del uso de ibuprofeno soluble en agua para nebulizar (como el ibuprofenato de sodio) en afecciones respiratorias, como en el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), Ébola, fibrosis pulmonar y fibrosis quística, debido a que se plantea un potencial efecto antiinflamatorio, bactericida y viricida *in vitro* y en modelos animales.²⁴⁻³⁰ El ibuprofenato de sodio es una molécula con propiedades anfipáticas (una parte soluble y otra insoluble en agua) que ha demostrado capacidad *in vitro* de insertarse en las membranas de las bacterias, desestabilizando su estructura, alterando sus propiedades biológicas y evitando la duplicación.

Algunos autores han hipotetizado que el ibuprofeno en solución también podría tener actividad viricida contra los llamados “virus envueltos”, una familia que comprende cepas de coronavirus (incluyendo el SARS-CoV-2).^{31,32} Sumado a esto, estiman que la administración ibuprofeno inhalado en humanos con COVID-19 podría reducir la inflamación local en las vías respiratorias, debido a su capacidad para inhibir la enzima ciclooxigenasa y para disminuir notablemente especies reactivas de oxígeno. Se ha resaltado también la importancia de la actina, que interactúa con el ibuprofeno, en la rápida propagación de la infección por virus, siendo la reorganización de los filamentos de actina un paso limitante para la inflamación pulmonar inducida por respuestas inflamatorias sistémicas causadas por el SARS-CoV-2.^{31,33}

A raíz de estos planteos algunas regiones de Argentina han impulsado la investigación y utilización prematura de esta tecnología para paliar el impacto en el cuadro clínico de pacientes con COVID-19, donde también se ha creado un programa de uso compasivo ampliado específico.^{34,35} Hasta el momento se ha encontrado un estudio en Argentina, finalizado en versión pre-print (sin revisión de pares).^{36,37} El mismo es un estudio abierto, sin rama control (no hubo comparación con otro tratamiento o con no recibir tratamiento) que incluyó 383 pacientes que recibieron al menos tres dosis de 50 mg de ibuprofenato de sodio inhalado (solución al 3 % con 50 mg ibuprofenato de sodio en 5 mL solución de 29 mg cloruro de sodio/mL). Como datos clínicos de contexto, antes del inicio del tratamiento un total de 56 pacientes (14,6%) estaban recibiendo ventilación mecánica, la edad media fue de 59 años, la mayoría eran hombres y presentaban algún factor de riesgo (diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica). La saturación de oxígeno en sangre medida por oximetría de pulso (SpO₂) media fue del 91% para todos los pacientes, mientras que un 75% recibieron oxígeno suplementario al momento de la medición basal de oxígeno. El tratamiento se continuó hasta que la SpO₂ alcanzara un valor $\geq 94\%$ mientras se respiraba aire ambiente durante al menos 24 horas o se detuvo a discreción del médico o solicitud del paciente. Este estudio reportó preliminarmente que la mortalidad global fue del 10,7% y 19,6% entre los pacientes que no recibían ventilación mecánica y aquellos que sí lo hacían del estudio, respectivamente. Basados en la rama control del estudio Solidarity y Recovery y en las grandes cohortes de Argentina y Europa (ISARIC, Schonfeld y cols.), el riesgo de muerte de un paciente con enfermedad severa que requiere oxígeno a bajo flujo (cánula nasal, máscara Venturi o máscara con reservorio) es de alrededor del 12% y de un paciente severo que requiere ventilación no invasiva es de cerca del 22%.^{38,39} Los pacientes del estudio evaluado, tuvieron enfermedad moderada, estimándose que la mortalidad global para este grupo debería ser menor del 10%, pudiendo verse modificada por los subgrupos de riesgo incluidos en dicho estudio. Por otra parte, existen co-intervenciones que pudieron modificar la evolución, dado que el 75% de los pacientes de este estudio recibió corticoides (se encuentra demostrado que los esteroides sistémicos reducen significativamente la mortalidad en pacientes que requieren oxígeno). Este estudio fue registrado como un estudio en el contexto de un programa de uso compasivo, denominado “Córdoba Trall”, NCT04382768).³⁶

La Sociedad Argentina de Infectología ha publicado un documento de posición en 2020 donde recomienda no utilizar el ibuprofeno inhalado en pacientes con COVID-19, a excepción de ensayos clínicos adecuados.⁴⁰ Otras asociaciones y sociedades científicas se han pronunciado al respecto, como la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI) que dice al respecto “en vista de 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”⁴¹

La Asociación Argentina de Medicina Respiratoria por su parte, también entregó un documento de posición donde manifiesta que “(...) 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”.⁴²

En este contexto, se realizó una evaluación de tecnología sanitaria, basada en evidencia proveniente de revisiones sistemáticas vivas y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica para brindar parámetros actualizados y balanceados que sean de utilidad para la toma de decisiones en los diferentes niveles de gestión.

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar parámetros de eficacia, seguridad, conveniencia y recomendaciones disponibles acerca del empleo de ibuprofeno inhalado para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

MÉTODOS

Las conclusiones del presente informe se sustentan en el análisis de los siguientes dominios:

EFECTOS EN LA SALUD

Teniendo en cuenta la velocidad con la que la información relacionada a la pandemia aparece y se modifica, se desarrolló un protocolo sustentado en proyectos que resume activamente la evidencia científica a medida que la misma se hace disponible. Con este fin se utilizó la plataforma L-ove de Epistemonikos para identificar revisiones sistemáticas “vivas”. Se seleccionaron aquellas con una calidad metodológica apropiada evaluada a través de la herramienta AMSTAR-2, y que a su vez llevaran un proceso de actualización frecuente.⁴³ De cada una de las revisiones sistemáticas identificadas se extractaron los efectos de la intervención sobre los desenlaces priorizados como importantes o críticos y la certeza en dichos efectos. Para la priorización de los desenlaces se adoptó una perspectiva desde el paciente considerando sus potenciales preferencias. La selección se realizó por consenso entre los autores y supervisores del informe considerando los resultados de múltiples ejercicios de priorización publicados, realizados en el marco del desarrollo de distintas guías de práctica clínica.⁴²⁻⁴⁶ Se seleccionaron “mortalidad”, “ingreso en asistencia ventilatoria mecánica”, “tiempo hasta resolución de síntomas”, “tiempo de hospitalización”, “eventos adversos graves” como desenlaces críticos. Adicionalmente, se extractaron datos relacionados con efectos de subgrupo potencialmente relevantes para la toma de decisión, con especial énfasis en el tiempo de evolución y la severidad de la enfermedad. Para confeccionar las conclusiones sobre el efecto de las intervenciones evaluadas sobre los desenlaces priorizados, utilizamos lineamientos publicados, específicamente desarrollados a tal fin.⁴⁹

IMPLEMENTACIÓN

Este dominio contempla dos subdominios: la existencia de barreras y facilitadores en nuestro contexto para la implementación de la tecnología evaluada no consideradas en los otros dominios analizados, y los costos comparativos en relación con otras intervenciones similares. Con el objetivo de emitir un juicio de valor sobre la magnitud de dichos costos, se utilizó como comparador al tratamiento con dexametasona, que ha demostrado ser una intervención accesible y de beneficios importantes en el contexto analizado.

RECOMENDACIONES

Para la identificación de recomendaciones sustentadas en evidencia y actualizadas, se utilizó la plataforma [COVID recmap](#). Se seleccionaron aquellas guías con rigor metodológico apropiado según la herramienta AGREE II (> 70%) y se incorporaron sus recomendaciones al informe.⁵⁰

CONCLUSIONES

Las conclusiones relacionadas a cada uno de los dominios analizados, y las conclusiones generales se construyeron siguiendo el siguiente esquema:

Efectos en la salud (se considera la magnitud de los efectos sobre desenlaces críticos y la certeza en dichos efectos)	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente favorece a la intervención	Los efectos positivos y negativos probablemente están balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente NO favorece a la intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos podría favorecer a la intervención	Los efectos positivos y negativos podrían estar balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos podría NO favorecer a la intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos de la tecnología es incierto porque la certeza en la evidencia es muy baja o porque no hay información		
Implementación: barreras y costos	La intervención se encuentra ampliamente disponible, es fácilmente implementable y el costo comparativo es pequeño (definido como un costo menor o igual al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días)	Existen complicaciones para adquirir o implementar la intervención y/o el costo comparativo es moderado (definido como un costo mayor al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días, pero menor o igual al de diez tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días).	Existen complicaciones mayores para adquirir o implementar la intervención y/o el costo comparativo es grande (definido como un costo mayor al de diez tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días).
Recomendaciones	Las recomendaciones identificadas favorecen fuertemente la implementación de la tecnología	Las recomendaciones identificadas no tienen una dirección clara	Las recomendaciones identificadas NO favorecen fuertemente la implementación de la tecnología

	Las recomendaciones identificadas favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional		Las recomendaciones identificadas NO favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional
	No identificamos recomendaciones que cumplan con los criterios de inclusión del informe.		
Conclusiones globales	<p>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores beneficios que consecuencias negativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + ausencia de barreras mayores para la implementación 	<p>Los beneficios y consecuencias negativas resultantes del empleo de la tecnología probablemente se encuentren balanceados o, existe incertidumbre importante sobre las consecuencias de emplear la tecnología:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + barreras importantes para la implementación • Balance equilibrado en los efectos en salud + ausencia de barreras mayores para implementación 	<p>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores consecuencias negativas que beneficios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance desfavorable entre los efectos positivos y negativos en la salud • Balance incierto en los efectos en salud • Balance equilibrado en los efectos en salud + barreras mayores para implementación • Balance favorable en los efectos en salud + barreras mayores para implementación

ACTUALIZACIÓN CONTINUA

La información relacionada a la tecnología evaluada en el presente informe será monitoreada en forma continua. En caso de identificarse información nueva que pudiese modificar las conclusiones alcanzadas, el contenido del informe se actualizará de manera inmediata.

RESULTADOS

EFFECTOS EN LA SALUD

No se identificaron revisiones sistemáticas que cumplieran con los criterios de inclusión del presente informe y/o reportaran resultados. De acuerdo con lo expuesto en el documento de posición publicado por la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva⁴² existen dudas respecto de la seguridad de la utilización de un medicamento de tipo antiinflamatorio aplicado en forma de nebulización, que se encuentra relacionado con la capacidad irritativa de las soluciones hipertónicas en general, debido a que estas provocan un aumento en la hiperreactividad bronquial en distintas enfermedades respiratorias como asma y EPOC.⁵¹⁻⁵³ Más aún, remarcan el hecho que la inhalación de un antiinflamatorio como el ibuprofeno o la aspirina, constituye un test de provocación de broncoconstricción.⁵⁴ Además, los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, son susceptibles a otros antiinflamatorios inhalados.⁵⁵

No encontramos al momento del presente informe evidencia que permitan conocer los efectos en la salud del ibuprofeno inhalado en pacientes con COVID-19. Existe un riesgo potencial de irritación de las vías respiratorias en pacientes graves y críticos.

IMPLEMENTACIÓN

Barreras y facilitadores

La tecnología no se encuentra autorizada para ninguna indicación en Argentina, como tampoco en ninguno de los países relevados del resto del mundo.⁵⁶ El productor de la tecnología en Argentina en un comunicado oficial, informa que fue enviado un proyecto para un estudio en Fase 2, justificado en la experiencia de un grupo pequeño de animales.⁵⁷ Hasta el momento ANMAT no se ha expedido acerca de la aprobación para su uso en el contexto de este u otros estudios ni para su uso de emergencia.

Según ANMAT, los fármacos pasibles a utilizarse como “uso compasivo” incluyen aquellos tratamientos en los cuales no existen alternativas terapéuticas, en enfermedades o estadios de enfermedades que comprometen la vida del pacientes.⁵⁸ Aún 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.

Para ser un fármaco sea considerado para “uso compasivo” debe cumplir con los siguientes criterios⁵⁸. La droga debe actualmente continuar bajo investigación en por lo menos un ensayo clínico controlado (a menos que todos los ensayos clínicos hayan sido completados y el sponsor busque activamente la aprobación de la droga investigada para su comercialización).

- Debe al menos haber completado la fase 2 de investigación, para la enfermedad o síntoma que se indica, no considerándose estudios realizados para otras indicaciones.
- Debe existir al menos una publicación (publicación de prestigio reconocido) de al menos un estudio clínico.
- Debe haberse completado la fase preclínica, con estimación de los márgenes de seguridad.

- El pedido de uso compasivo deberá ir acompañado de una declaración de fabricante, de un informe con los antecedentes del paciente y la justificación para el uso de la droga firmados por el médico tratante y un consentimiento escrito firmado por el paciente a tratar, acompañado de la información de los motivos por los cuales se usará dicha droga.
- Si la droga ha sido previamente autorizada por la autoridad sanitaria de un país extranjero.
- El pedido de uso compasivo deberá ir acompañado por los trabajos de investigación preclínica, de los ensayos clínicos realizados para la indicación propuesta y el certificado de autorización de la droga en ese país.

El ibuprofeno inhalado no se encuentra aprobado por ANMAT para el tratamiento de pacientes con COVID-19 ni para otras afecciones distintas. Este fármaco no cumple con los criterios para ser considerada una droga de uso compasivo.

RECOMENDACIONES

No se identificaron recomendaciones que abordaran el uso de ibuprofeno inhalado en pacientes con COVID-19.

No se identificaron guías de práctica clínica que abordaran el uso de ibuprofeno inhalado en pacientes con COVID-19.

CONCLUSIONES

No se encontraron hasta el momento evidencias que permitan valorar el efecto del uso de Ibuprofeno inhalado para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Existe un riesgo potencial de irritación de las vías respiratorias en pacientes graves y críticos. No se encuentra aprobado por la agencia reguladora de Argentina o de ningún país para su uso en pacientes con COVID-19, ni para el tratamiento de ningún otro problema de salud. No se identificaron guías de práctica clínica que abordaran su uso en pacientes con COVID-19. No cumple criterios para utilizarse como un fármaco de uso compasivo.

Efectos en la salud	No se encontró evidencia que permita valorar la eficacia y seguridad del ibuprofeno inhalado para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Existe un riesgo potencial de irritación de las vías respiratorias asociada con su utilización en pacientes con enfermedad grave y crítica.	
Implementación: barreras y costo comparativo	No se encuentra aprobado por la agencia reguladora de Argentina ni de ningún país para su uso en pacientes con COVID-19, ni para el tratamiento de ningún otro problema de salud. No cumple criterios para utilizarse como un fármaco de uso compasivo.	
Recomendaciones	No se identificaron guías de práctica clínica que abordaran su uso en pacientes con COVID-19.	

PACIENTES CON ENFERMEDAD LEVE O DE RECIENTE COMIENZO, MODERADA, GRAVE O CRÍTICA

No se halló evidencia que permita valorar el uso del ibuprofeno inhalado para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Existe un riesgo potencial de irritación de las vías respiratorias en pacientes graves y críticos. No se encuentra aprobada su utilización en Argentina para ninguna indicación y no cumple con los criterios de uso compasivo en nuestro país. No identificaron guías de práctica clínica que abordaran su uso en pacientes con COVID-19.

REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Published 2021. Accessed July 22, 2021.
2. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Informes diarios. <https://www.argentina.gov.ar/coronavirus/informes-diarios>. Published 2021. Accessed July 22, 2021.
3. Pan, H. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021;384(6):497-511. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>
4. Moore N, Carleton B, Blin P, Bosco-Levy P, Droz C. Does Ibuprofen Worsen COVID-19? *Drug Saf*. Published online June 11, 2020:1-4. doi:10.1007/s40264-020-00953-0
5. Le ministre de la santé déconseille l'ibuprofène contre le coronavirus. *Le Monde*. 2020 March 14. https://www.lemonde.fr/societe/article/2020/03/14/face-au-coronavirus-le-ministre-de-la-sante-recommande-de-ne-pas-prendre-d-ibuprofene_6033095_3224.html. Accessed July 22, 2021.
6. DGS-urgent. Liste des messages d'alertes. <https://dgs-urgent.sante.gouv.fr/dgsurgent/inter/detailsMessageBuilder.do;jsessionid=21ECACBF8B1ECE6C542B9126E7A8215F.du-dgsurgentic2?id=30500&cmd=visualiserMessage>. Accessed July 22, 2021.
7. Bosredon M. Video: Coronavirus à Bordeaux: Au cœur de l'unité Covid-19 du service réanimation du CHU Pellegrin. <https://www.20minutes.fr/societe/2742271-20200317-coronavirus-bordeaux-ur-unite-covid-19-service-reanimation-chu-pellegrin>. Accessed July 22, 2021.
8. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
9. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
10. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19. *BMJ*. 2020;368:m1185. doi: 10.1136/bmj.m1185.
11. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ*. 2020;368:m1086. doi: 10.1136/bmj.m1086.
12. Day M. Covid-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen. *BMJ*. 2020;368:m1168. doi: 10.1136/bmj.m1168.
13. Agence nationale de securite du medicament et des produits de sante. Usage des médicaments en ville durant l'épidémie de Covid-19: point de situation après cinq semaines de confinement—Point d'information. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Usage-des-medicaments-en-ville-durant-l-epidemie-de-Covid-19-point-de-situation-apres-cinq-semaines-de-confinement-Point-d-information>. Accessed July 22, 2021.
14. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. London: EMA; 2020 March 18.

- <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatory-covid-19>. Accessed July 22, 2021.
15. Updated: WHO Now Doesn't Recommend Avoiding Ibuprofen For COVID-19 Symptoms. <https://www.sciencealert.com/who-recommends-to-avoid-taking-ibuprofen-for-covid-19-symptoms>. Accessed July 22, 2021.
 16. Torjesen I. Covid-19: ibuprofen can be used for symptoms, says UK agency, but reasons for change in advice are unclear. *BMJ*. 2020;369:m1555. doi: 10.1136/bmj.m1555.
 17. Capuano A, Scaglione F, Berrino L, Del Re M, Bernardini R, Chiamulera C, et al. Official statement of the section of Clinical Pharmacology of Italian Society of Pharmacology on Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and the increased risk of complications during infections with commentary. *Pharmadvances* 2020; 2(1):6–10. <https://www.pharmadvances.com/official-statement-of-the-section-of-clinical-pharmacology-of-italian-society-of-pharmacology-on-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-and-the-increased-risk-of-complications-during-infection-2/>. Accessed July 22, 2021.
 18. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol*. 2020;94(7).
 19. Freund A. Coronavirus confusion about safety of ibuprofen. 2020 March 20. <https://www.dw.com/en/coronavirus-confusion-about-safety-of-ibuprofen/a-52824043>. Accessed July 22, 2021.
 20. Little P, Moore M, Kelly J, Williamson I, Leydon G, McDermott L, et al. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ*. 2013;347:f6041. doi: 10.1136/bmj.f6041.
 21. Voirit G, Philippot Q, Elabbadi A, Elbim C, Chalumeau M, Fartoukh M. Risks related to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in community-acquired pneumonia in adult and pediatric patients. *J Clin Med*. 2019;8(6).
 22. Basille D, Thomsen RW, Madsen M, Duhaut P, Andrejak C, Jounieaux V, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and clinical outcomes of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(1):128–131. doi: 10.1164/rccm.201802-0229LE.
 23. DMA. New data analysis: Ibuprofen does not worsen COVID-19 infection 09 September 2020 <https://bit.ly/32fd8Zv>. Accessed July 22, 2021.
 24. Veljkovic V, Goeijenbier M, Glisic S, Veljkovic N, Perovic VR, Sencanski M, Branch DR, Paessler S. 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. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10.12688/f1000research.6436.1>.
 25. Universidad Católica de Córdoba. Ibuprofeno inhalado: en qué consiste la terapia. https://www.ucc.edu.ar/seguimiento-medios/ibuprofeno_inhalado_en_qu%C3%A9_consiste_la_terapia-7226.html. Accessed July 22, 2021.
 26. Sordelli DO, Cerquetti MC, El-lawil G, et al. Ibuprofen modifies the inflammatory response of the murine lung to *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Resp Dis*. 1985;67:118–27.
 27. Klueglic M, Ring A, Scheuerer S, et al. Ibuprofen extrudate, a novel, rapidly dissolving ibuprofen formulation: relative bioavailability compared to ibuprofen lysinate and regular ibuprofen, and food effect on all formulations. *J Clin Pharmacol* 2005;45:1055–61

28. Lee CC, Sugerman HJ, Tatum JL, Wright TP, Hirsh PD, Hirsch JI. Effects of ibuprofen on a pig Pseudomonas ARDS model. *J Surg Res* 1986;40(5):438–44.
29. Harvey CF, Sugerman HJ, Tatum JL, Sielaff TD, Lee EC, Blocher CR. Ibuprofen and methylprednisolone in a pig Pseudomonas ARDS model. *Circ Shock*. 1987;21(3):175–83.
30. Muñoz AJ, Alasino RV, Garro AG, Heredia V, García NH, Cremonuzzi DC, Beltramo DM. High Concentrations of Sodium Chloride Improve Microbicidal Activity of Ibuprofen against Common Cystic Fibrosis Pathogens. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018 May 17;11(2):47. doi: 10.3390/ph11020047. PMID: 29772761; PMCID: PMC6026927.
31. 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)
32. Clemente CM, Freiberger MI, Ravetti S, Beltramo DM, Garro AG. (2021) An in silico analysis of Ibuprofen enantiomers in high concentrations of sodium chloride with SARS-CoV-2 main protease, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, DOI: [10.1080/07391102.2021.1872420](https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1872420)
33. Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba y Química Luar SRL. Tratamiento con ibuprofeno inhalatorio en pacientes con patología respiratoria aguda, mediado por COVID-19. <https://colfarsfe.org.ar/wp-content/uploads/2020/10/15-Tratamiento-con-ibuprofeno-inhalatorio.-Patologi%CC%81a-respiratoria-aguda.-COVID-19.pdf>. Accessed July 22, 2021.
34. Gobierno de la provincia de Córdoba. Ministerio de Salud. Resolución 391/20. https://boletinoficial.cba.gov.ar/wp-content/4p96humuzp/2020/05/1_Secc_180520.pdf. Accessed July 22, 2021.
35. Sociedad Argentina de Neumonología. Documento de posición: ibuprofenato de sodio en COVID-19. 2020. http://www.neumo-argentina.org/images/coronavirus/documento_posicion_san.pdf. Accessed July 22, 2021
36. Salva O, Doreski PA, Giler CS, et al. Reversal of SARS-CoV-2 Induced Hypoxia by Nebulized Sodium-Ibuprofen. SSRN; 2021. DOI: 10.2139/ssrn.3772796.
37. Clinicaltrials.gov. Inhaled Ibuprofen to Treat COVID-19. 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT04382768&cntry=&state=&city=&dist=>. Accessed July 22, 2021.
38. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021 Feb 11;384(6):497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33264556; PMCID: PMC7727327.
39. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.
40. Sociedad Argentina de Infectología. Documento de posición: ibuprofenato inhalado.2020. <http://www.femeba.org.ar/documentos/download/5558-ibuprofeno-inhalado-sadi-1.pdf>. Accessed July 22, 2021.
41. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Uso de Ibuprofeno Inhalado. sati.org.ar. Published October 2020. Accessed July 24, 2021.

http://www.cofaer.org.ar/app_noticias/lib/file/doc/recomendacion%20uso%20de%20ibuprofeno%20inhalado-SAT%20intensiva.pdf

42. Comunicado de la Sección de Infecciones Pulmonares de la AAMR. 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). Accessed July 24, 2021. https://www.aamr.org.ar/mailling/3_septiembre_2020/index.htm
43. Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
44. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. <https://covid19evidence.net.au/>. Published 2021. Accessed July 22, 2021.
45. Ministerio de Salud de Chile. Recomendaciones clínicas basadas en evidencia. Coronavirus/ COVID-19. Uso colchicina como parte del tratamiento estándar. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/uso-colchicina-como-parte-del-tratamiento-estandar/>. Published 2021. Accessed July 22, 2021.
46. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, y col. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. April 2020. doi:10.1093/cid/ciaa478
47. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: living guideline. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>. Published 2021. Accessed July 22, 2021.
48. Rochwerg, B., Siemieniuk, R. A., Agoritsas, T., Lamontagne, F., Askie, L., Lytvyn, L., Agarwal, A., Leo, Y.-S., Macdonald, H., Zeng, L., Amin, W., Burhan, E., Bausch, F. J., Calfee, C. S., Cecconi, M., Chanda, D., Du, B., Geduld, H., Gee, P., ... Vandvik, P. O. (2020). A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*, 370, m3379. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>
49. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions - *Journal of Clinical Epidemiology*. [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(19\)30416-0/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(19)30416-0/fulltext).
50. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;352. doi:10.1136/bmj.i1152
51. Carsin A, Sauvaget E, Bresson V, Retornaz K, Cabrera M, Jouve E, et al. Early Halt of a Randomized Controlled Study with 3% Hypertonic Saline in Acute Bronchiolitis. *Respiration*. 2017;94(3):251–7. doi: 10.1159/000477495. PubMed PMID: 28647745.
52. O'Hickey SP, Arm JP, Rees PJ, Lee TH. Airway responsiveness to methacholine after inhalation of nebulized hypertonic saline in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83(2 Pt 1):472–6. doi: 10.1016/0091-6749(89)90136-x. PubMed PMID: 2645345.
53. Zühlke IE, Kannieff F, Richter K, Nielsen-Gode D, Böhme S, Jörres RA, et al. Montelukast attenuates the airway response to hypertonic saline in moderate-to-

- severe COPD. *Eur Respir J.* 2003;22(6):926–30. doi: 10.1183/09031936.03.00046203. PubMed PMID: 14680080
54. Phillips GD, Foord R, Holgate ST. Inhaled lysine-aspirin as a bronchoprovocation procedure in aspirin-sensitive asthma: its repeatability, absence of a late-phase reaction, and the role of histamine. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;84(2):232–41. doi: 10.1016/0091-6749(89)90330-8. PubMed PMID: 2503553.
55. Tan JHY, Hsu AAL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) exacerbated respiratory disease phenotype: Topical NSAID and asthma control - A possible oversight link. *Respir Med.* 2016 Sep;118:1-3. doi: 10.1016/j.rmed.2016.07.004.
56. Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Ibuprofeno inhalado. <http://www.anmat.gov.ar/resultados.asp?cx=018082787451070703178%3Arx-vbt5pdfu&cof=FORID%3A10&ie=UTF-8&q=ibuprofeno>. Accessed July 22, 2021.
57. Laboratorio Química Luar S.R. Luarprofeno. <https://www.quimicaluar.com.ar/luarprofeno/>. Accessed July 22, 2021.
58. Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). 1995. Uso compasivo de drogas. Disposicion ANMAT_840-1995. http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_840-1995.pdf. Accessed July 22, 2021.

argentina.gob.ar/salud