

Información biomédica en tiempos de pandemia

J.C. Juárez-Giménez¹, C. Puyal-González²

¹Servicio de Farmacia. ²Biblioteca. Vall d'Hebron Hospital Universitari. Barcelona

RESUMEN

La necesidad de urgencia en la toma de decisiones clínicas y terapéuticas debido a la falta de información en el manejo de la COVID-19 ha provocado que los investigadores publiquen de forma acelerada y masiva su experiencia y resultados. De esta forma, se ha generado un escenario de producción y difusión de la información científica mundial sin precedentes. En este escenario, es interesante realizar un análisis de la situación para poder establecer los aspectos más destacados que la han caracterizado, y poder extraer reflexiones para futuras situaciones de emergencia sanitaria donde la información biomédica y la evidencia son un pilar fundamental para la toma de decisiones sanitarias. El análisis de la evolución de la información sobre la COVID-19 muestra que la pandemia produjo un incremento exponencial del total de publicaciones indexadas en las diferentes bases de datos, como es el caso de PubMed. Por otro lado, los estudios bibliométricos muestran a China como principal país productor científico, seguido de Estados Unidos y Gran Bretaña. También hay que destacar el acceso abierto a la gran mayoría de los artículos publicados y la difusión de los artículos del tipo *preprints*, que aún no han sido sometidos a la revisión por pares. Todo este proceso rápido y masivo de publicaciones incrementó el número de artículos retirados o *retractions*, en los que, tras su revisión por pares, aceptación y publicación, se ha comprobado la presencia de sesgos metodológicos que no los hace aptos como publicación científica. En todo este escenario, el análisis de las publicaciones utilizando los criterios de la lectura crítica puede ser una de las recomendaciones más útil para seleccionar la evidencia más válida.

Palabras clave: Información Biomédica, COVID-19, SARS-Cov-2, publicaciones científicas.

ABSTRACT

A need for urgency in clinical and therapeutic decision-making due to the lack of information available in relation to the management of COVID-19 has driven researchers to publish their experience and results both rapidly and en-masse. In this way, an unprecedented scenario has materialised in terms of the production and dissemination of scientific information across the globe. Faced with this scenario, it is useful to carry out an analysis of the situation in order to determine its key features and characteristics, and to be able to derive from this considerations for future health-emergency situations where biomedical information and evidence form the fundamental basis for making health decisions. An analysis of the evolution of the information available on COVID-19 has demonstrated that the pandemic produced an exponential increase in the total number of indexed publications in the various different databases, as can be seen in the case of PubMed. On the other hand, bibliometric studies show China as the main generator of scientific material, followed by the United States and Great Britain. We should also highlight the open access to the vast majority of articles published as well as the dissemination of preprint articles that have not yet been subjected to peer review. Due to this rapid, en-masse process of publishing new material, the number of articles withdrawn (*retractions*) has increased, whereby following peer review, acceptance and publication, the presence of methodological biases that make these articles unsuitable as scientific publications has been verified. Taking an overview of this scenario, an analysis of the publications using critical review criteria may be one of the most useful recommendations for selecting the most valid evidence.

Keywords: Biomedical Information, COVID-19, SARS-Cov-2, scientific publications.

Correspondencia:

J.C. Juárez-Giménez. Servicio de Farmacia. Vall d'Hebron Hospital Universitari. P.º de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
Correo electrónico: jcjuarez@vhebron.net

Introducción

La pandemia generada por el SARS-CoV-2 ha provocado un escenario excepcionalmente singular en lo que se refiere a la publicación, difusión e interpretación de la información biomédica relacionada con esta emergencia sanitaria, de la cual se carecía tanto

de experiencia epidemiológica, clínica y terapéutica. Como se ha podido comprobar, se ha producido un entorno de evolución muy rápida, en el que investigadores, revisores, editores y profesionales de la salud están constantemente generando, interpretando, aprendiendo y contribuyendo a difundir infor-

Tabla 1

Descripción de las características básicas de los estudios bibliométricos

| Estudio (lugar de realización) | Descripción | Resultados destacables |
|--|---|---|
| Liu et al. ³ (Universidad de Singapur) | Análisis de la bibliografía publicada en PubMed y Embase entre el 1 de enero y el 23 de marzo de 2020. Se establecen criterios de inclusión y exclusión de los artículos | <ul style="list-style-type: none"> • 550 artículos incluidos: 394 de China, 73 de Estados Unidos y 71 de Europa • Según temática: <ul style="list-style-type: none"> – Clínica y diagnóstico: 40,2% – Epidemiología: 19,8% – Ciencia básica: 11,3% – Tratamiento: 9,1% – Patogenicidad: 7,1% – Revisión general: 6% – Salud pública: 5,5% – Tecnología: 0,9% – Medios: 0,2% • 117 artículos hicieron referencia a casos y series de casos en características clínicas y diagnóstico • 339 artículos (61,6%) se incluyeron en las especialidades de enfermedades infecciosas y respiratorias |
| Lou et al. ⁴ (Centro Médico de Emergencias de Beijing, China) | Análisis de la bibliografía publicada en PubMed desde el 14 de enero hasta el 29 de febrero de 2020. Se establecen criterios de inclusión y exclusión de los artículos | <ul style="list-style-type: none"> • 183 artículos incluidos: 123 de China, 18 de Estados Unidos y 16 de Europa • Destacan un 32,8% originales, un 15,8% revisiones y un 10,9% comunicaciones cortas • Según temática: <ul style="list-style-type: none"> – Epidemiología: 37,2% – Virología: 26,8% – Clínica: 14,2% – Diagnóstico y tratamiento: 10,4% – Radiología: 7,7% – Análisis de laboratorio: 3,8% • 7 trabajos fueron publicados en <i>The Lancet</i> y 5 en <i>The New England Journal of Medicine</i> |
| Chahrour et al. ⁵ (Centro Médico de Beirut) | Análisis de la bibliografía publicada en PubMed y base de datos de la OMS desde el 16 de diciembre de 2019 hasta el 16 de marzo de 2020. Se establecen criterios de inclusión y exclusión de los artículos | <ul style="list-style-type: none"> • 564 artículos incluidos: 377 de China, 39 de Estados Unidos y 37 de Europa |
| De Felice et al. ⁶ (Policlínico Umberto I «Sapienza», Universidad de Roma) | Análisis de la bibliografía publicada en la base de datos Scopus desde el 1 de diciembre de 2019 hasta el 20 de abril de 2020 | <ul style="list-style-type: none"> • 1.883 artículos incluidos: 565 de China, 368 de Estados Unidos, 218 de Inglaterra, 143 de Italia y 74 de Francia • La revista en la que más se ha publicado es <i>BMJ</i>, y la más citada es <i>The Lancet</i>, con 1.439 citas |

mación clínica y terapéutica¹. Así, se está asistiendo a una de las mayores concentraciones de recursos de información científica de la historia para la búsqueda de una solución de un problema de salud que no tiene precedentes. Se trata de una situación dinámica y «en tiempo real» que trata de responder

a las necesidades de los diferentes actores sanitarios en una urgencia sanitaria, en que los epidemiólogos necesitaban información para contener la expansión del virus y los clínicos información para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes infectados por el SARS-CoV-2. Básicamente, la información publicada en las bases de datos biomédicas sobre la pandemia generada por este virus hace referencia a temas como los siguientes: vías de transmisión, historia natural de la infección en humanos, poblaciones de riesgo, diagnóstico, tratamiento clínico y farmacológico, información sobre las técnicas de laboratorio para su diagnóstico, e información sobre la secuencia genética para predecir la estabilidad del virus². En este escenario, la mayor parte de la evidencia difundida por las revistas científicas y bases de datos de prestigio en salud ha presentado un conjunto de circunstancias excepcionales que conviene analizar. Con estos argumentos, el objetivo del presente trabajo es revisar los diferentes aspectos clave que han caracterizado este «vórtice informativo científico», con la finalidad de extraer conclusiones para futuras acciones frente a escenarios de urgencia sanitaria como en el que nos encontramos en la actualidad.

Impacto cuantitativo en las publicaciones y resultados de los estudios bibliométricos

Se han publicado diferentes análisis bibliométricos que muestran el impacto que se ha generado en cuanto al número de referencias indexadas en diferentes bases de datos, sobre todo centrándose en la temática y el tipo de los artículos y la localización geográfica de los investigadores³⁻⁶. Entre enero y junio de 2020 algunos autores han contabilizado más de 27.000 referencias relacionadas con la COVID-19⁷. Como es de esperar, todos los estudios revisados encuentran que China es el país que más evidencia ha generado, seguido de Estados Unidos y Gran Bretaña. En cuanto a la temática, los temas más tratados fueron la clínica, el diagnóstico y la epidemiología. Cabe destacar que, globalmente, el porcentaje de publicaciones contabilizadas en los diferentes estudios sobre el tratamiento oscilaron entre un 9 y un 10,4%^{3,4}. En la tabla 1 se muestran las características básicas del diseño y los resultados de los

Observaciones

- Se destaca el déficit de artículos publicados sobre tratamiento debido a la falta de tiempo para obtener resultados
- Los autores indican en la discusión la percepción de una disminución del tiempo de aceptación, acelerando el proceso de revisión por pares

- Los autores destacan el mayor número de publicaciones por parte de China, con un factor de impacto acumulado de 1.383,4

- No ofrecen otros datos por temática

- No ofrecen otros datos por temática

estudios bibliométricos revisados. Por otro lado, hay datos de estudios no publicados, como el del equipo de la Biblioteca del Hospital Universitario 12 de Octubre⁷, que muestran una tendencia a que se esté publicando un mayor número de artículos en la base de datos PubMed respecto a la media de los últimos 5 años. Estos autores lo atribuyen muy posiblemente al impacto de las publicaciones sobre la COVID-19. Además, se destaca que las revistas que han tenido un mayor porcentaje de artículos sobre el tema respecto a su global son las especializadas en enfermedades infecciosas y virología, coincidiendo con los resultados del trabajo de otros estudios bibliométricos³.

El acceso abierto y los repositorios bibliográficos

El acceso abierto ha sido uno de los aspectos más destacables en las publicaciones científicas relacionadas con la presente pandemia. Los editores, incluidos los de las revistas de mayor prestigio, han permitido el acceso abierto a la bibliografía sobre la COVID-19 de una forma masiva e inédita hasta el momento. En este último aspecto hay que destacar la participación de las grandes multinaciona-

les, como Elsevier y Springer, y las grandes revistas biomédicas (*JAMA*, *BMJ*, *Science Oxford* y *New England*, entre otras), a la que hay que sumar un acuerdo de acción para facilitar el acceso en tiempos de pandemia de una treintena de editoriales americanas⁸. Estos hechos, junto con el elevado número de referencias que ha generado la urgencia sanitaria, ha provocado la realización de repositorios bibliográficos con los artículos en acceso abierto. Estos repositorios, además, cuantifican y caracterizan la información bibliográfica, facilitando a los profesionales el acceso a la información específica por áreas de conocimiento y palabras clave. En la tabla 2 se recogen algunos ejemplos de los repositorios que incluyen la evidencia. Cabe destacar también el desarrollo de los denominados «recopilatorios», como webs centralizadas de publicaciones sobre la COVID-19, que pueden contener tanto referencias en acceso abierto como referencias que precisan suscripción. En este aspecto, destaca LitCovid⁹, que recopila todos los artículos sobre la COVID-19 indexados en PubMed, y también permite visualizar en su página de inicio y en tiempo real la evolución de lo publicado, no sólo cuantitativamente sino también geográficamente (figura 1).

Tabla 2

Repositorios destacables sobre la COVID-19

| Nombre/descripción | URL |
|--|---|
| <i>Spain Made Reference</i> . Repositorio de los artículos publicados por investigadores españoles | https://sites.google.com/view/meedcovid19/spain |
| <i>COVID-19 por especialidades y temas</i> . Repositorio generado por documentalistas y profesionales de la salud. Incluye más de 50 áreas temáticas relacionadas con la COVID-19 | https://sites.google.com/view/covid19-por-especialidades/p%C3%A1gina-principal |
| <i>Coronavirus Research Repository</i> . Repositorio perteneciente a la editorial Elsevier. Incluye artículos académicos sobre la COVID-19 y otros coronavirus, como el SARS y el MERS | https://coronavirus.1science.com/search |
| <i>COVID-19: Repositorio de repositorios</i> . Como su nombre indica, es un portal que indexa repositorios | https://www.urgenciasyemergen.com/repositorio-de-repositorios-de-covid19/ |

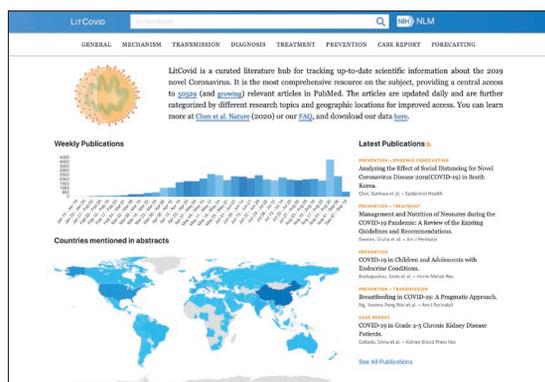


Figura 1. Recopilatorio LitCovid, perteneciente a la National Library of Medicine/National Institutes of Health (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/>)

Calidad de la información, *preprints*, *retractions* y lectura crítica

En el apartado anterior se comentaba la importancia de los repositorios de los artículos publicados en abierto. En ese caso se hacía referencia a

artículos ya sometidos al proceso de revisión por pares y aceptados para su publicación. En el escenario de la presente pandemia han tomado protagonismo los denominados *preprints*, artículos aún no revisados y que, en condiciones no pandémicas, no habrían salido indexados ni difundidos en su texto completo, pero que, en la situación de urgencia de la COVID-19, han sido divulgados en repositorios específicos que pueden aportar tanto información válida como también sesgada, al no disponer aún de su evaluación por pares ni de la confirmación de su rigor metodológico para su publicación. Sin duda, en casos de urgencia puede ser interesante mostrar los resultados de estos trabajos de investigación cuanto antes para poder aplicar potencialmente sus resultados y experiencia en la práctica clínica. Sin embargo, deben considerarse los riesgos que genera la difusión de este tipo de artículos aún no validados¹⁰. En este sentido, la pandemia ha generado la proliferación de repositorios,

Un estudio reciente avala la autoinyección domiciliar de inmunoglobulina subcutánea en la prevención de la reinfección por virus B en trasplante hepático

Los receptores de trasplante de hígado con virus de la hepatitis B deben recibir profilaxis a largo plazo para evitar la reinfección del órgano trasplantado. La profilaxis se realiza con fármacos virustáticos, inmunoglobulinas específicas, o una combinación de ambos.

Dado que se trata de pacientes inmunodeprimidos, constituyen un grupo de riesgo y con vendría reducir e incluso –en estos momentos de pandemia que vivimos– evitar en lo posible determinados desplazamientos.

En estas circunstancias adquiere especial relevancia la existencia de Zutectra^{®1}, inmunoglobulina antihepatitis B de administración subcutánea que permite la autoinyección en el propio domicilio, lo que supone decisivas ventajas tanto para la calidad de vida y seguridad del paciente como para la eficiencia del sistema sanitario.

Ello se evidencia en el estudio «Switch from intravenous or intramuscular to subcutaneous hepatitis B immunoglobulin: effect on quality of life after liver transplantation», de R. Volpes et al., que concluye que «la vía de administración subcutánea reduce los efectos secundarios y su interferencia en la vida cotidiana, mejora el ánimo del paciente e incrementa su autonomía».

Dicho estudio ha sido publicado en abril de 2020 y está disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01349-5>



1. Biotest Medical. Ficha técnica disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/09600001/FT_09600001.pdf

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película. Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de enzalutamida. Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de enzalutamida. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimidos recubiertos con película, redondos, de color amarillo, con el grabado "E 40". Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color amarillo, con el grabado "E 80". **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Xtandi está indicado para: • El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo*. • El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clinicamente indicada. • El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel. **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento con enzalutamida debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de cáncer de próstata. Posología. La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro comprimidos recubiertos con película de 40 mg) o dos comprimidos recubiertos con película de 80 mg en una sola dosis diaria oral. Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica. Si un paciente olvida tomar Xtandi a la hora habitual, la dosis prescrita se debe tomar lo más cerca posible a la hora habitual. Si un paciente olvida la dosis durante un día entero, el tratamiento se debe reanudar el día siguiente con la dosis en días habituales. Si un paciente presenta toxicidad de grado 3 o una reacción adversa intolerable, se debe suspender la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado 2 y, posteriormente restablecer la misma dosis o una dosis reducida (120 mg o 80 mg), siempre que esté justificado. **Usos concomitantes con inhibidores potentes del CYP2C8.** Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2C8 siempre que sea posible. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración simultánea del inhibidor potente del CYP2C8, se debe volver a la dosis de enzalutamida utilizada antes de empezar a administrar el inhibidor del CYP2C8 (ver sección 4.5). **Personas de edad avanzada.** No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. **Insuficiencia hepática.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver la sección 4.4). **Insuficiencia renal.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver sección 4.4). **Población pediátrica.** El uso de enzalutamida en la población pediátrica para la indicación de tratamiento de hombres adultos con CPRC no es relevante. Forma de administración. Xtandi se administra por vía oral. Los comprimidos recubiertos con película no se deben partir, triturar ni masticar; se deben tragar enteros con agua y se pueden tomar con o sin alimentos. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1. Mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver las secciones 4.5 y 5.6). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Riesgo de crisis epilépticas.** El uso de enzalutamida se ha asociado con crisis epilépticas (ver sección 4.8). La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen crisis epilépticas se debe considerar caso por caso. **Síndrome de encefalopatía posterior reversible.** Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que estaban recibiendo Xtandi (ver sección 4.8). SEPR es un trastorno neurológico, raro, reversible, que se puede presentar con síntomas que evolucionan rápidamente, incluyendo crisis epiléptica, cefalea, confusión, ceguera, y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). Se recomienda interrumpir el tratamiento con Xtandi en los pacientes que desarrollen SEPR. **Usos concomitantes con otros medicamentos.** Enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede dar lugar a una pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común (ver ejemplos en sección 4.5). Por lo tanto, cuando se inicia el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes. Generalmente, se debe evitar el uso concomitante de enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de muchos enzimas y transportadores metabólicos (ver sección 4.5), si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fármaco ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. En caso de que Xtandi se administre simultáneamente con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (tales como warfarina o acenocumarol), se deben realizar controles adicionales del Cociente Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) (ver sección 4.5). **Insuficiencia renal.** Se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal grave ya que enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes. **Insuficiencia hepática grave.** Se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave, posiblemente relacionado con un aumento de la distribución tisular. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé una prolongación del tiempo para alcanzar las concentraciones en estado estacionario, y se puede aumentar el tiempo para el efecto farmacológico máximo, así como el tiempo de inicio y la disminución de la inducción enzimática (ver sección 4.5). **Enfermedad cardiovascular reciente.** En los ensayos de fase 3 se excluyó a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la *New York Heart Association* (NYHA) excepto si la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) >45%, bradicardia o insuficiencia incontrolada. Esto se debe tener en cuenta si se prescribe Xtandi a estos pacientes. El tratamiento de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT. En pacientes con antecedentes y factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, y en pacientes tratados con medicación concomitante que pueda producir una prolongación del intervalo QT (ver sección 4.5), los médicos deben evaluar la relación beneficio riesgo, incluyendo el riesgo potencial de *Torsade de pointes*, antes de iniciar el tratamiento con Xtandi. **Usos con quimioterapia.** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de Xtandi con quimioterapia citotóxica. La administración simultánea de enzalutamida no muestra un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel intravenoso (ver sección 4.5); sin embargo, no se puede descartar un aumento de la aparición de neutropenia inducida por docetaxel. **Reacciones de hipersensibilidad.** Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enzalutamida (ver sección 4.8), que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, erupción o edema de cara, lengua, labio o faringeo. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otros formas de interacción.** Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen la exposición a enzalutamida. **Inhibidores del CYP2C8.** El CYP2C8 desempeña una función importante en la eliminación de enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Tras la administración oral a hombres sanos de gemfibrozil (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP2C8, el AUC de enzalutamida aumentó un 326%, mientras que la C_{max} de enzalutamida disminuyó un 18%. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 77%, mientras que la C_{max} disminuyó un 19%. Se recomienda evitar o usar con precaución los inhibidores potentes del CYP2C8 (p. ej. gemfibrozil) durante el tratamiento con enzalutamida. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día (ver sección 4.2). **Inhibidores del CYP3A4.** El CYP3A4 desempeña un papel secundario en el metabolismo de enzalutamida. Tras la administración oral a hombres sanos de itraconazol (200 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida aumentó un 41%, mientras que la C_{max} se mantuvo. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 27%, mientras que la C_{max} se mantuvo nuevamente. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi simultáneamente con inhibidores del CYP3A4. **Inductores del CYP2C8 y CYP3A4.** Tras la administración oral a hombres sanos de rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor moderado del CYP2C8 y un inductor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida más el metabolito activo disminuyó un 37%, mientras que la C_{max} no varió. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi simultáneamente con inductores del CYP2C8 o CYP3A4. **Posibilidad de que enzalutamida modifique las exposiciones a otros medicamentos.** **Inducción enzimática.** Enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de muchos enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera que haya interacción con muchos medicamentos comunes que sean sustratos de enzimas o transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial, y puede dar lugar a una pérdida o reducción del efecto clínico. También hay un riesgo de que la formación de metabolitos activos aumente. Las enzimas que pueden ser inducidas incluyen el CYP3A en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 y la uridina 5'-difosfo-glucosiltransferasa (UGTs - enzimas de conjugación glucurónica). La proteína transportadora gp-P también puede ser inducida, y probablemente otros transportadores también, como por ejemplo la proleina 2 asociada a resistencia a múltiples drogas (MRP2, por sus siglas en inglés), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1). Los estudios *in vivo* han mostrado que enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C8 y CYP2C19. La administración simultánea de enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP a pacientes con cáncer de próstata dio como resultado una disminución de un 86% del AUC de midazolam (sustrato del CYP3A4), de un 56% del AUC de S-warfarina (sustrato del CYP2C9) y de un 70% del AUC de omeprazol (sustrato del CYP2C19). También pudo producirse una inducción de la UGT1A1. En un ensayo clínico en pacientes con CPRC metastásico, Xtandi (160 mg una vez al día) no mostró un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m² mediante perfusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó un 12% [razón media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) = 0,882 (IC 90%: 0,767, 1,02)], mientras que la C_{max} disminuyó un 4% [GMR = 0,963 (IC 90%: 0,834, 1,1)]. Se esperan interacciones con determinados medicamentos que se eliminen a través del metabolismo o del transporte activo. Se recomienda evitar o usar con precaución estos medicamentos, si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y no se pueden realizar fármaco ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en pacientes tratados concomitantemente con inductores enzimáticos. Entre los grupos de medicamentos que se pueden ver afectados figuran, entre otros, los siguientes: • Analgésicos (p. ej. fentanilo, tramadol). • Antibióticos (p. ej. claritromicina, doxiciclina). • Agentes anticancerosos (p. ej. cabazitaxel). • Antiépilepticos (p. ej. carbamazepina, clobazepam, fenitoina, primidona, ácido valproico). • Antipsicóticos (p. ej. haloperidol). • Antitrombóticos (p. ej. acenocumarol, warfarina, clopidogrel). • Belaboloqueantes (p. ej. bisoprolol, propranolol). • Antagonistas del canal del calcio (p. ej. diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, verapamilo). • Glucósidos cardíacos (p. ej. digoxina). • Corticoides (p. ej. dexametasona, prednisona). • Antivirales frente al VIH (p. ej. indinavir, ritonavir). • Hipnóticos (p. ej. diazepam, midazolam, zolpidem). • Inmunosupresores (p. ej. tacrolimus). • Inhibidores de la bomba de protones (p. ej. omeprazol). • Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej. atorvastatina, simvastatina). • Medicamentos trombolíticos (p. ej. altepláctico). Puede que todo el potencial de inducción de enzalutamida no se manifieste hasta aproximadamente un mes después del inicio del tratamiento. Al alcanzarse las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de enzalutamida, aunque ciertos efectos inductores pueden ser evidentes antes. Durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida se debe valorar la posible pérdida de los efectos farmacológicos (o aumento de los efectos en los casos en que se fomen metabolitos activos) en los pacientes que están tomando medicamentos que sean sustratos del CYP2B6, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C19 o UGT1A1 y considerarse si es necesario un ajuste de la dosis. Teniendo en cuenta la semivida prolongada de enzalutamida (5,8 días), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de interrumpir la administración de enzalutamida. Cuando se interrumpe el tratamiento con enzalutamida, puede ser necesaria una reducción gradual de la dosis del medicamento concomitante. **Sustratos del CYP1A2 / CYP2C8.** Enzalutamida (160 mg una vez al día) no provocó una variación clínica significativa del AUC o de la C_{max} de cafeína (sustrato del CYP1A2) o pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El AUC de pioglitazona aumentó un 20%, mientras que la C_{max} disminuyó un 18%. El AUC y la C_{max} de cafeína disminuyeron un 11% y un 4% respectivamente. No está indicado realizar un ajuste de la dosis al administrar un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con Xtandi. **Sustratos del gp-P.** Los datos *in vitro* indican que enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de salida gp-P. El efecto de enzalutamida sobre sustratos del gp-P no se ha evaluado *in vivo*; sin embargo, en condiciones de uso clínico, enzalutamida puede ser un inductor del gp-P mediante activación del receptor nuclear de pregnano (PXR). Los medicamentos con un estrecho margen terapéutico que sean sustratos del gp-P (p. ej. colchicina, dabigatran, hidralazina o digoxina) se deben usar con precaución cuando se administran simultáneamente con Xtandi y puede ser necesario ajustar la dosis para mantener unas concentraciones plasmáticas óptimas. **Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1.** Según los datos de los estudios *in vitro*, no se puede descartar la inducción de BCRP y MRP2 (en el intestino), así como la del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y la del transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) (sistémicamente). Teóricamente, la inducción de estos transportadores también es posible, y actualmente el efecto neto se desconoce. **Medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT.** Debido a que el tratamiento de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT, el uso concomitante de Xtandi con medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT o de medicamentos capaces de inducir *Torsades de pointes*, tales como antiarrítmicos de clase IA (ej. quinidina, disipiramide) o de clase III (ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, morfina, moxifloxacino, antipsicóticos, etc., deben ser cuidadosamente evaluados (ver sección 4.4). **Efecto de los alimentos sobre la exposición a enzalutamida.** Los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a enzalutamida. En los ensayos clínicos, Xtandi se ha administrado sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Mujeres en edad fértil. No hay datos relativos al uso de Xtandi en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil. Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto si lo toma una mujer embarazada (ver las secciones 4.3 y 5.6). **Anticoncepción en hombres y mujeres.** Se desconoce si enzalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. **Embarazo.** Enzalutamida no está indicada en mujeres. Enzalutamida está contraindicada en mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver las secciones 4.3 y 5.6). **Lactancia.** Enzalutamida no está indicada en mujeres. Se desconoce si enzalutamida está presente en la leche materna. Enzalutamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche de rata. **Fertilidad.** Los estudios realizados en animales mostraron que enzalutamida afectaba al sistema reproductor de ratas y perros machos. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Xtandi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada, ya que se han notificado acontecimientos psiquiátricos y neurológicos, que incluyen crisis epilépticas (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser advertidos del riesgo potencial de sufrir un acontecimiento psiquiátrico o neurológico mientras conducen o utilizan máquinas. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofocos, fracturas e hipertensión. Otras reacciones adversas importantes incluyen ceguera, trastorno cognoscitivo y neutropenia. Las crisis epilépticas se presentaron en el 0,4% de los pacientes tratados con enzalutamida, el 0,1% de los pacientes tratados con placebo y el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida. Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida (ver sección 4.4). **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (>1/100 < 1/10); frecuentes (>1/100 < 1/10); poco frecuentes (>1/1000 < 1/100); raras (>1/10000 < 1/1000); muy raras (< 1/10000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y poscomercialización.**

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Reacción adversa y frecuencia |
|--|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia No conocida*: trombocitopenia |
| Trastornos del sistema inmunológico | No conocida*: edema de cara, edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo |
| Trastornos psiquiátricos | Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales |
| Trastornos del sistema nervioso | Frecuentes: cefalea, alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención, síndrome de piernas inquietas Poco frecuentes: trastorno cognoscitivo, crisis epiléptica* No conocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible |
| Trastornos cardíacos | Frecuentes: cardiopatía isquémica* No conocida*: prolongación del intervalo QT (ver las secciones 4.4 y 4.5) |
| Trastornos vasculares | Muy frecuentes: sofocos, hipertensión |
| Trastornos gastrointestinales | No conocida*: náuseas, vómitos, diarrea |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes: piel seca, prurito No conocida*: erupción |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy frecuentes: fracturas* No conocida*: migraña, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Frecuentes: ginecomastia |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Muy frecuentes: astenia, fatiga |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | Frecuentes: caídas |

* Notificaciones espontáneas de la experiencia poscomercialización. * Evaluado según las SMQ específicas de "Convulsiones", incluyendo convulsiones, crisis tónico-clónica generalizada, crisis parcial compleja, crisis parciales y estatus epiléptico. Incluye los casos raros de crisis epilépticas con complicaciones que conducen a la muerte. * Evaluado según las SMQ específicas de "Infarto de miocardio" y "Otras cardiopatías isquémicas", incluyendo los siguientes términos preferentes observados al menos en dos pacientes de estudios de fase 3 aleatorizados y controlados con placebo: angina de pecho, enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, angina inestable, isquemia de miocardio y arteriosclerosis de la arteria coronaria. † Incluye todos los términos preferentes con la palabra "fractura" en huesos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Crisis epiléptica. En los ensayos clínicos controlados hubo 13 (0,4%) de los 3.179 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida que presentaron una crisis epiléptica, mientras que un paciente (0,1%) que recibía placebo y un paciente (0,3%) que recibía bicalutamida tuvieron una crisis epiléptica. Parece que la dosis es un factor predictivo importante del riesgo de crisis epilépticas, como indican los datos preclínicos, y los datos de un estudio de escalado de dosis. En los ensayos clínicos controlados, se excluyeron a los pacientes con crisis epilépticas previas o factores de riesgo de padecerlas. En el ensayo E1785-CL-0403 (UPWARD) de un único brazo para evaluar la incidencia de crisis epilépticas en pacientes con factores de predisposición a padecer crisis epilépticas (de los cuales el 1,6% tenía antecedentes de crisis epilépticas), 8 (2,2%) de los 366 pacientes tratados con enzalutamida presentaron una crisis epiléptica. La mediana de duración del tratamiento fue de 9,3 meses. Se desconoce el mecanismo mediante el cual enzalutamida puede reducir el umbral epiléptico, aunque podría estar relacionado con los datos obtenidos en estudios *in vitro* que indican que enzalutamida y su metabolito activo pueden unirse e inhibir la actividad del canal de cloro activado por GABA. **Cardiopatía isquémica.** En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, presentaron cardiopatía isquémica el 2,5% de los pacientes tratados con enzalutamida más TDA, frente al 1,3% de los pacientes tratados con placebo más TDA. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmaco Vigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificar.mec.es. **4.9 Sobredosis.** No existe ningún antídoto para enzalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con enzalutamida e iniciar medidas de apoyo general teniendo en cuenta su semivida de 5,8 días. Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir crisis epilépticas tras una sobredosis. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes. Núcleo del comprimido.** Acetato succinato de hipromelosa. Celulosa microcristalina. Sílice coloidal anhidra. Crosscarmelosa sódica. Estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido. Hipromelosa. Talco. Macrogol (8000). Dióxido de titanio (E171). Óxido de hierro amarillo (E172). **5.2 Incompatibilidades.** No procede. **5.3 Período de validez.** 3 años. **5.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **5.5 Naturaleza y contenido del envase.** Comprimidos recubiertos con película de 40 mg. Estuche de bolsillo de cartón que incorpora un blister de PVC/PCTFE/aluminio con 28 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 112 comprimidos recubiertos con película (4 estuches). Comprimidos recubiertos con película de 80 mg. Estuche de bolsillo de cartón que incorpora un blister de PVC/PCTFE/aluminio con 14 comprimidos recubiertos con película que no sean el paciente o sus cuidadores, y en especial mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas. Los comprimidos recubiertos con película no se deben partir ni triturar. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden. Países Bajos. **7. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/13/846/002 (comprimidos recubiertos con película 40 mg), EU/1/13/846/003 (comprimidos recubiertos con película 80 mg). **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 21/Junio/2013. Fecha de la última renovación: 08/Febrero/2018. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 10/2018. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **10. PRESENTACIONES Y PRECIO.** Xtandi 40 mg, 112 comprimidos recubiertos con película. PVL: 3.173.33 €. PVP: 3.229.24 €. PVP IVA (4%): 3.358.41 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico Hospitalario. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Dispensación hospitalaria sin cupón preconto. Xtandi 80 mg, 56 comprimidos recubiertos con película no está comercializado en España. OTRAS PRESENTACIONES: Xtandi 40 mg, 112 cápsulas blandas. PVL: 3.173.33 €. PVP: 3.229.24 €. PVP IVA (4%): 3.358.41 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico Hospitalario. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Dispensación hospitalaria sin cupón preconto. Para más información consulte la Ficha Técnica completa en la página web de la AEMPS www.aemps.gob.es/cima. **Indicación pendiente de Precio y Financiación por el Sistema Nacional de Salud.**

como bioRxiv¹¹ y medRxiv¹², que indexan estos *preprints*. En las páginas de inicio de estos repositorios se destaca que los artículos allí publicados muestran resultados y conclusiones preliminares que no deben incluirse en guías de práctica clínica o difundirse por las redes sociales. A pesar de ello, la experiencia está mostrando la viralización de estas publicaciones¹³, que se difunden rápidamente por Twitter, Telegram e incluso WhatsApp, generando, como se ha citado anteriormente, el riesgo de utilización de sus resultados y recomendaciones sin el rigor adecuado. El impacto e interés de los *preprints* ha sido tan importante que la National Library of Medicine ha decidido indexarlos en su base de datos PubMed con un protocolo concreto, que puede consultarse en su página web¹⁴.

El mayor riesgo de generar decisiones clínicas y terapéuticas no adecuadas ha sido aceptar publicaciones que sí habían pasado por la revisión por pares pero cuyo análisis posterior, una vez publicadas en la revista correspondiente, ha mostrado varios déficits metodológicos fundamentales, algunos de ellos en la obtención y la recopilación de los datos, provocando su rechazo o retracto por parte de los editores que las aceptaron publicar. Se trata de los artículos calificados como retirados o *retractions*. Posiblemente, por la rapidez con la que se ha realizado la revisión por pares, debido a la urgencia sanitaria, no ha sido lo suficientemente rigurosa y se ha aceptado un artículo que no debería haberse publicado. Los *retractions* no son un hecho exclusivo de la COVID-19, ya que se han producido en otros escenarios de la biomedicina, pero su proliferación ha sido muy destacable durante la pandemia ya que han aparecido en todo tipo de revistas biomédicas, incluso en algunas de prestigio. Destacan como ejemplo de ello la publicación en la revista *The Lancet*¹⁵ sobre la eficacia de hidroxiquina y cloroquina en el tratamiento de la COVID-19, y otra en la revista *New England*¹⁶ sobre el riesgo cardiovascular, fármacos antihipertensivos y COVID-19. Cabe destacar que el impacto, tanto desde el punto de vista de la cantidad de artículos retractados como de la importancia de las revistas en las que se han publicado, ha generado un indexado específico en el portal Retraction Watch, concreta-

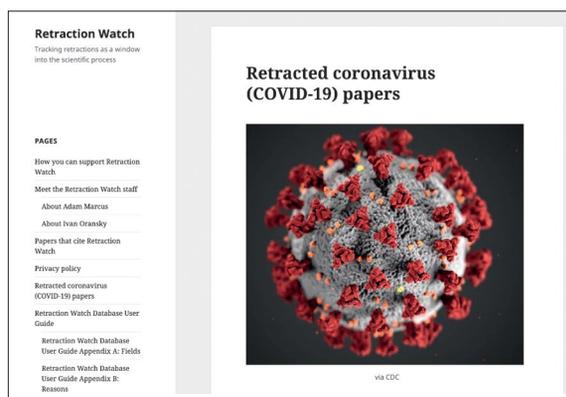


Figura 2. Portal Retraction Watch, en el que se indexan los artículos retractados (<https://retractionwatch.com/retracted-coronavirus-covid-19-papers/>)

mente en el enlace *Retracted coronavirus (COVID-19) papers*¹⁷. En el momento de consultar este portal ya se incluían más de 20 artículos indexados (figura 2). Hay que considerar que lo más negativo de estos artículos retirados es que durante el periodo que permanecen como una publicación válida (habitualmente de varias semanas) se difunden y pueden ser incluidos en guías y protocolos, por lo que pueden haber generado procedimientos sesgados en el diagnóstico y el tratamiento de la pandemia.

Finalmente, en esta situación de necesidad urgente de información clínica y terapéutica para la toma de decisiones, y en un escenario de información científica controvertida, han surgido expertos que avalan la necesidad de evaluar la evidencia ahora más que nunca con un método científico. En este aspecto, cabe destacar un editorial realizado y publicado por Alegre del Rey en la revista *Ofil Ilaphar* en acceso abierto y en pleno pico pandémico, en el que se incluyen unas recomendaciones muy acertadas¹⁸. Así, entre las ocho recomendaciones que propone el autor, destaca la que hace referencia a realizar una lectura crítica lo más precisa posible sobre el estudio publicado, sobre todo en los ensayos clínicos que hacen referencia al tratamiento antiinfeccioso de la COVID-19. El autor recuerda, entre otros aspectos interesantes, que la evidencia óptima se encuentra en el ensayo clínico aleatorizado, con grupos balanceados sin sesgo de selección, y que evalúa variables clínicas orientadas al paciente.

Conclusiones

Desde la perspectiva de la evidencia generada por la pandemia actual de la COVID-19, se han seguido una serie de patrones de elaboración y difusión muy característicos, que muestran tanto fortalezas como debilidades. Así, la urgencia sanitaria desencadenó un incremento exponencial de la actividad científica y de las referencias publicadas en revistas de prestigio y bases de datos, destacando como fortaleza que la mayoría se han publicado en acceso abierto y se han indexado y organizado en repositorios específicos y monográficos. Todo ello facilita el acceso al profesional de la evidencia en «tiempo real». Por otro lado, se han mostrado ciertas debilidades, como los controvertidos repositorios de los *preprints*, con los riesgos potenciales que puede producir la difusión de la información científica no revisada y los artículos retirados o *retractions*, que mientras han sido vigentes se pueden haber utilizado de forma inadecuada. En este escenario, es imprescindible aplicar los criterios de la lectura crítica para evaluar la evidencia por parte de los profesionales. Posiblemente, la realización y la publicación de más estudios bibliométricos bien diseñados durante la evolución de la pandemia ayudarán a establecer los procedimientos que deben seguirse para evitar que la urgencia y la cantidad desmesurada de publicaciones desencadenen decisiones no avaladas por la verdadera medicina basada en pruebas, el paradigma que por excelencia nos ha llevado a los grandes avances en biomedicina. ■

Bibliografía

1. The Lancet Infectious Diseases. The COVID-19 infodemic. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(8): 875 [DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30565-X] [published online ahead of print, 2020 Jul 17].
2. Song P, Karako T. COVID-19: real-time dissemination of scientific information to fight a public health emergency of international concern. *Biosci Trends.* 2020;14(1):1-2 [DOI: 10.5582/bst.2020.01056].
3. Liu N, Chee ML, Niu C, Pek PP, Siddiqui FJ, Ansah JP, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): an evidence map of medical literature. *BMC Med Res Methodol.* 2020; 20(1): 177 [DOI: 10.1186/s12874-020-01059-y] [published 2020 Jul 2].
4. Lou J, Tian SJ, Niu SM, Kang XQ, Lian HX, Zhang LX, et al. Coronavirus disease 2019: a bibliometric analysis and review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24(6): 3.411-3.421 [DOI: 10.26355/eurrev_202003_20712].
5. Chahrour M, Assi S, Bejjani M, Nasrallah AA, Salhab H, Fares M, et al. A bibliometric analysis of COVID-19 research activity: a call for increased output. *Cureus.* 2020; 12(3): e7357 [DOI: 10.7759/cureus.7357] [published 2020 Mar 21].
6. De Felice F, Polimeni A. Coronavirus disease (COVID-19): a machine learning bibliometric analysis. *In Vivo.* 2020; 34 Supl 3: 1.613-1.617 [DOI: 10.21873/invivo.11951].
7. Equipo Biblioteca H120. Literatura COVID-19 (30/6/20) (y V): ¿dónde está Wally? *Coronavirus. Recursos de Información.* 2020. Disponible en: <https://coronavirusbiblioh120.wordpress.com/2020/07/27/literatura-covid-19-30-6-20-y-v-donde-esta-wally/>
8. Publishers make coronavirus (COVID-19) content freely available and reusable [en línea]. Wellcome.ac.uk [consultado el 3 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://wellcome.ac.uk/press-release/publishers-make-coronavirus-covid-19-content-freely-available-and-reusable>
9. LitCovid. National Library of Medicine/National Institutes of Health [en línea]. National Institutes of Health [consultado el 3 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/>
10. Grupo de Análisis Científico sobre coronavirus. Instituto de la Salud Carlos III. Informe del grupo de análisis científico sobre coronavirus del ISCIII. Difusión y comunicación de la ciencia [en línea]. Gobierno de España. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación [consultado el 3 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.conprueba.es/sites/default/files/informes/2020-05/Difusion-y-comunicacion-de-la-ciencia.pdf>
11. bioRxiv. The preprint server for biology [en línea]. *bioRxiv.org* [consultado el 3 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/>
12. medRxiv. The preprint server for health sciences [en línea]. *medRxiv.org* [consultado el 3 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/>
13. Campillo S. En tiempos de COVID-19, estudios científicos sin revisar: las prisas están acelerando y viralizando los papers [en línea]. *Xataka.com* [consultado el 5 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.xataka.com/medicina-y-salud/cuidado-papers-covid-19-que-llegan-whatsapp-prisas-han-aumentado-publicaciones-revisar>
14. NIH Preprint Pilot [en línea]. PMC [consultado el 5 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/about/nihpreprints/>
15. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. [Retracted]: hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet.* 2020. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
16. Mehra MR, Desai SS, Kuy SR, Henry TD, Patel AN [Retracted]: cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: e102 [DOI: 10.1056/NEJMoa2007621].
17. Retracted coronavirus (COVID-19) papers [en línea]. Retraction Watch [consultado el 5 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://retractionwatch.com/retracted-coronavirus-covid-19-papers/>
18. Alegre del Rey EJ. Incorporar la evidencia en tiempos de COVID-19. *Ofil-Ilaphar* 2020; 30(2): 91-92.