



## ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

# Retos del farmacéutico de hospital en la evaluación de la evidencia científica y su incorporación a los protocolos farmacoterapéuticos a través de las comisiones en tiempos de COVID-19

## Hospital pharmacist challenges in evaluation of scientific evidence and its incorporation to pharmacotherapeutic protocols through therapeutic committees in COVID-19 times

Cecilia M. Fernández-Llamazares<sup>1</sup>, Eduardo López-Briz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España. Secretaria de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Madrid. España. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. España. Grupo Coordinador GENESIS-Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Madrid. España.

## Autor para correspondencia

Eduardo López-Briz  
Edificio B, Planta SS  
Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106  
46026 Valencia, España.

Correo electrónico:  
lopez\_edubri@gva.es

DOI: 10.7399/fh.11487

### Cómo citar este trabajo

Fernández-Llamazares CM, López-Briz E. Retos del farmacéutico de hospital en la evaluación de la evidencia científica y su incorporación a los protocolos farmacoterapéuticos a través de las comisiones en tiempos de COVID-19. Farm Hosp. 2020;44(Supl 1):S24-7.

## Resumen

La pandemia por coronavirus tipo 2 que está azotando prácticamente todo el mundo ha provocado en los sistemas sanitarios tensiones cualitativas y cuantitativas a las que ha habido que dar respuesta. La inexistencia de vacunas y de tratamientos eficaces conocidos ha generado la necesidad de utilizar fármacos con muy escasa evidencia para su incorporación en protocolos farmacoterapéuticos consensuados por el equipo clínico. El farmacéutico de hospital, dentro del equipo multidisciplinar, ha sido en muchas ocasiones el responsable de evaluar críticamente las alternativas para su posicionamiento en estos protocolos.

Se analizan en el presente artículo algunas cuestiones éticas y legales que deben ser consideradas en este escenario.

## Abstract

Type 2 coronavirus pandemics that is plaguing almost all the world has caused qualitative and quantitative strains in health systems that have had to be responded to. The lack of known vaccines and effective treatments has generated the need to use drugs with very little evidence for their incorporation into pharmacotherapeutic protocols agreed by the clinical team. The hospital pharmacist, within the multidisciplinary team, has been responsible for critically evaluating the alternatives and positioning them in these protocols.

Finally, some ethical and legal questions that should be considered in this scenario are analyzed in this article.

## PALABRAS CLAVE

COVID-19; Protocolos clínicos; Práctica basada en la evidencia; Farmacéutico de hospital; Equipo multidisciplinar; Aspectos éticos.

## KEYWORDS

COVID-19; Clinical practice guideline; Evidence based practice; Hospital pharmacist; Multidisciplinary team; Ethical issues.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

## Introducción: problemática y objetivos

Cuando en diciembre de 2019 aparecieron en Wuhan (provincia de Hubei, China) una serie de casos de infección respiratoria aguda por coronavirus se constató que se diferenciaban claramente de los anteriores brotes de síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés) y del síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS, por sus siglas en inglés). Se le dio el nombre de SARS por coronavirus tipo 2 o SARS-CoV-2, o más sencillamente COVID-19 (COronaVirus Disease del año 2019)<sup>1</sup>. Casi tan rápido como la propagación de la epidemia se iban adaptando, no sin tensiones, las estructuras y los profesionales sanitarios a una nueva enfermedad que no se parecía epidemiológicamente a nada de lo que se había visto previamente, y que dejaba a las gripes aviar y porcina de años atrás en una anécdota.

La farmacia hospitalaria tuvo también que adaptarse a la nueva situación, y necesitó reinventarse en muchas de sus áreas de competencia, que se analizan con detalle en otros artículos de este monográfico. Una de las que, en nuestra opinión, ha sido más crítica es la que se corresponde con la evaluación de medicamentos para su incorporación a protocolos farmacoterapéuticos asistenciales. Es objetivo de este artículo la reflexión acerca de estas cuestiones.

## Estrategia desarrollada

### Protocolización: objetivos y problemas

Las guías de práctica clínica son, según el Institute of Medicine (IOM), un conjunto de directrices que incluye recomendaciones orientadas a optimizar los cuidados del paciente tras una revisión de la literatura y el análisis de los beneficios y daños de las distintas alternativas<sup>2</sup>. Aplicado a los protocolos terapéuticos, estas guías estarán orientadas a promover el uso de medicamentos eficaces, desaconsejando los menos coste-efectivos para reducir la mortalidad, la morbilidad y aumentar la calidad de vida de los pacientes<sup>3</sup>.

Cuando un protocolo se realiza de manera óptima y se implementa de modo efectivo, éste contribuye a la consecución de los mejores resultados en salud de los pacientes, disminuyendo la variabilidad en la práctica clínica.

Sin embargo, son muchos los problemas que pueden surgir a la hora de realizar e implantar protocolos terapéuticos, y más cuando éstos se deben realizar en situaciones de máxima presión asistencial y con una evidencia muy limitada y cambiante en el tiempo. Entre estos problemas figura que contengan un exceso de información, que ésta no sea fruto de una adecuada, exhaustiva y crítica revisión de la evidencia disponible, que su implantación no sea efectiva y lleve a una falta de sistematización en su aplicación, o incluso que no sea evaluado y renovado con suficiente periodicidad y dada a conocer su actualización con suficiente efectividad.

### La protocolización en la trinchera

La ausencia de una vacuna eficaz, así como de evidencia disponible, extraída de ensayos clínicos aleatorizados respecto al posible beneficio en los resultados de los pacientes con sospecha o infección confirmada por COVID-19<sup>4,5</sup> y el abordaje de un necesario tratamiento han hecho de la evaluación crítica de la literatura y la aplicación de la medicina basada en la evidencia (MBE) un reto absoluto, y de su protocolización, una necesidad a nivel mundial.

Desde un primer momento, organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) o la Federación Internacional Farmacéutica (FIP) han elaborado protocolos terapéuticos de manejo de la infección<sup>6,7</sup>, basados fundamentalmente en la utilización de fármacos que fueron eficaces en las anteriores infecciones por el coronavirus SARS-CoV acontecida en China en 2002 y por MERS-CoV en el medio oriente en 2012<sup>8,9</sup>.

A nivel nacional, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha emitido y actualizado de manera constante información sobre los tratamientos disponibles<sup>10</sup> en el "Protocolo de manejo y tratamiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2" elaborado por el Ministerio de Sanidad junto con el resto de documentos técnicos para profesionales<sup>11</sup>, teniendo en consideración las aportaciones de las sociedades científicas implicadas en cada una de las áreas de conocimiento involucradas.

Sin embargo, como ha sucedido en los centros chinos<sup>1,12</sup>, en nuestro país, a nivel local ha sido necesario que las comisiones clínicas de los

centros elaboren protocolos de manejo, que no sólo evalúen la evidencia científica y adapten las recomendaciones regionales/nacionales a su medio, sino que evalúen su utilización en función de la disponibilidad de los tratamientos a emplear, e incluyan recomendaciones de dosificación, manejo y condiciones de preparación, efectos adversos y precauciones especiales de uso, interacciones o los ajustes de dosis que se precisan en poblaciones especiales como embarazadas, niños, pacientes mayores, en diálisis, oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), etc.

Estos protocolos locales inicialmente incluían las recomendaciones de manejo de los potenciales agentes antivirales, así como de agentes inmunomoduladores potencialmente útiles conforme avanzaban los casos graves hacia el desarrollo de un síndrome de distrés respiratorio agudo. Además, los protocolos, absolutamente dinámicos, precisaron, conforme el número de pacientes iba creciendo de manera imparable, y con ellos la necesidad de guiar en la identificación y manejo de otros síntomas de diferente gravedad (fenómenos tromboembólicos, cardiacos, neurológicos, cutáneos, etc.) a un amplio abanico de facultativos de distintas especialidades que conformaron los equipos de atención al paciente COVID.

Por otro lado, las instrucciones para solicitar los distintos agentes terapéuticos han ido variando de manera constante, guiados por la disponibilidad, en un mercado internacional con una necesidad creciente y altamente demandante, tanto de medicamentos comercializados como de fármacos disponibles a través del uso expandido de ensayos clínicos en marcha, compitiendo en su utilización con el reclutamiento en los propios ensayos clínicos.

Y, por último, la enorme presión asistencial motivada por un tsunami de pacientes de una enorme complejidad y gravedad, con tasas de mortalidad elevadísimas en nuestro medio, y decisiones de utilización de recursos sanitarios en base en muchos casos a criterios de supervivencia, contrarios en muchas ocasiones a los principios éticos básicos de las profesiones sanitarias. Esta situación ha hecho que en muchos casos la búsqueda de nuevas posibles dianas y herramientas farmacológicas se adelante a los tiempos lógicos y se hayan incorporado los fármacos a los protocolos por el mero hecho de conocerse el desarrollo de ensayos clínicos con dichas moléculas, aun desconociéndose incluso las pautas de tratamiento estudiadas, y lo que es más importante, resultados de los mismos.

### Malos tiempos para la evidencia

*"Lo más difícil es establecer la verdad en un tiempo en que todo puede ser verdad"* (S. J. Lec).

La irrupción de la MBE en los años 70-80 del siglo pasado supuso un auténtico cambio de paradigma en las profesiones sanitarias y marcó fuertemente no sólo el desarrollo de la práctica clínica, sino también el de la propia investigación aplicada. Aunque muy ideologizada y bastante cuestionada en los últimos tiempos (de manera probablemente no inocente), es incuestionable reconocer el valor de la práctica basada en la evidencia (PBE) como motor del desarrollo intelectual e investigador de las ciencias biomédicas, y su papel en la génesis y el desarrollo de lo que ahora se conoce como *right care*, las iniciativas *choosing wisely* y *do not do*, y en definitiva del uso apropiado de los recursos sanitarios. Por ello, ha resultado curioso constatar que los sólidos cimientos (al menos teóricos) que la PBE había adquirido hayan sido una de las primeras víctimas de la pandemia por CoV-2. Apenas se iniciaron los primeros casos en Europa (principalmente en España y en Italia), se produjo una marea de estudios de dudosa metodología y con baja capacidad probatoria que fueron rápidamente convertidos en el canon de la terapéutica de manera prácticamente universal.

No exageramos en absoluto cuando hablamos de marea. Una búsqueda en PubMed con el descriptor "coronavirus" entre enero de 2019 y enero de 2020 arrojó 720 resultados, pero entre enero de 2020 y la fecha en la que se escriben estas líneas (mayo de 2020) la cifra fue de 6.525. Si nos fijamos en la investigación clínica, un reciente editorial de *Lancet*<sup>13</sup> se preguntaba si en realidad necesitamos tantos ensayos clínicos y si esto es un buen uso de los recursos. Ya sabemos que una parte importante de la investigación es innecesaria<sup>14</sup>, pero la respuesta no es sencilla. Es cierto que cuando una intervención ha demostrado más allá de toda duda razonable su eficacia, replicar los ensayos es un dispendio de medios y una exposición innecesaria y no ética de los pacientes a

una investigación que aportará poco valor al conocimiento. Pero no lo es menos que muchas de las publicaciones que habitualmente se manejan proporcionan resultados falsos<sup>15</sup> y que la réplica de los estudios lleva generalmente a resultados diferentes o con efectos no tan marcados como en el pivotal<sup>16</sup>, que suele ser el que conduce a la aprobación de las nuevas moléculas por parte de las agencias reguladoras.

La pandemia por CoV-2 apareció por sorpresa y puso de relieve las carencias que había acerca del tratamiento de este inusual tipo de virus. Pocas certezas, algunos estudios *in vitro* y ningún ensayo clínico constituían el desolador panorama, y la única certeza era que las decisiones debían ser tomadas en un marco de incertidumbre absoluta. Un ejemplo paradigmático es el de la hidroxiquina. Antes de la aparición del polémico y pionero estudio de Gautret *et al.* acerca de la efectividad de este fármaco asociado a azitromicina en la COVID-19<sup>17</sup>, lo único que había eran estudios *in vitro* a partir de los cuales se hacían arriesgadas recomendaciones de dosis<sup>18</sup>. A partir de entonces comenzaron a aparecer numerosos estudios publicados de variada calidad metodológica (generalmente en versión de prueba previa y muchas veces no revisados por pares) que no hicieron sino refrendar y recoger su masiva y canónica utilización práctica, sin tomar en consideración las voces que advertían acerca de su dudosa efectividad y de sus posibles problemas de seguridad<sup>19</sup>.

Pero no debemos pasar por alto que nos encontramos frente a un agente infeccioso para el que no tenemos tratamiento conocido, y en el que han fallado los escasos antiviricos de que disponemos, unido además a una situación crítica de gran tensión social y sanitaria. Cuando no hay evidencia, hay que tomar decisiones de acuerdo con el análisis crítico de lo publicado, sea de mayor o menor calidad<sup>20</sup>. En este escenario, el farmacéutico de hospital está especialmente capacitado dentro del equipo clínico para ejercer su liderazgo en este tema.

Esta pandemia nos ha dejado, como efecto colateral, algunas enseñanzas. En primer lugar, el curioso fenómeno de la inversión de la pirámide de la evidencia<sup>21</sup>, que ahora mismo aparece apoyada en su vértice y no en su base. La ausencia de estudios de calidad metodológica adecuada (principalmente ensayos aleatorizados y controlados) ha acabado guiando en ocasiones las decisiones terapéuticas de la mano únicamente de opiniones de expertos.

En segundo lugar, nos ha dejado también numerosos ejemplos de prácticas clínicas cuestionables por su escaso fundamento en evidencias, ejemplos pedagógicos futuros de lo que no hay que hacer, como la utilización de zinc por vía oral o las megadosis de vitamina C como presuntos tratamientos de la neumonía grave por CoV-2.

Por último, hubo que aprender a gestionar los desabastecimientos de ciertos medicamentos usados en la enfermedad y que se produjeron de manera temprana (relajantes musculares, anestésicos, algunos antiinflamatorios biológicos). La práctica clínica basada en las mejores evidencias disponibles se convirtió primero en práctica basada en la máxima emergencia posible y luego en práctica basada en las mayores existencias asequibles.

Vivimos malos tiempos para la evidencia. Cuando maquilamos la mentira y le llamamos posverdad\*, y conocemos que ésta fue declarada palabra del año en 2016 por el *Oxford Dictionary*<sup>22</sup>, algo empieza a tambalearse, y sólo la decidida actitud de los profesionales puede apuntalar el edificio de la PBE que tanto nos cuesta construir día a día. El reciente caso de la presunta utilidad de la lactoferrina en el tratamiento de la COVID-19, irresponsablemente promocionada por el laboratorio fabricante<sup>23</sup>, críticamente evaluada por profesionales de la farmacia hospitalaria en diversos foros y finalmente expedientada por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios valenciana (<https://www.efe.com/efe/comunitat-valenciana/economia/sanidad-apercebe-a-sesderma-por-publicitar-un-supuesto-producto-anti-covid/50000882-4242871>) puede servirnos de ejemplo.

## Aspectos éticos y legales

Un sistema sanitario público tan robusto como el nuestro no había tenido nunca que enfrentarse a la dura toma de decisiones que suponía decidir

a qué pacientes tratar y a cuáles no. Cuando se conoció en marzo el pionero documento italiano de la Sociedad Italiana de Anestesia, Analgesia, Reanimación y Terapia Intensiva<sup>24</sup> y sus recomendaciones acerca de las necesarias limitaciones en la atención intensiva, algo empezó a cambiar en la sociedad. Apenas una semana más tarde aparecen en nuestro país, ya muy golpeado por la pandemia, documentos similares<sup>25,28</sup> y recomendaciones del Ministerio de Sanidad<sup>29</sup>. En todos estos documentos se abordaba con mayor o menor detalle el conflicto ético de tener que prestar atención sanitaria mediante recursos estructurales (camas de cuidados intensivos) o inventariables (respiradores, ECMO) en un contexto en el que podía no haber suficientes de ellos. Sólo en el documento del Ministerio de Sanidad<sup>29</sup> se encuentra una breve mención a los medicamentos, ignorando el trascendental papel que algunos de ellos (relajantes musculares, anestésicos) desempeñan en las unidades de enfermos críticos. A la luz de los acontecimientos recientemente vividos, se hace necesario considerar en momentos de crisis como los pasados la necesidad de aplicar a ciertos medicamentos criterios de priorización en su utilización en los pacientes, de acuerdo con criterios de transparencia, consistencia, responsabilidad y proporcionalidad<sup>26,30,31</sup>.

Como hemos dicho antes, esta pandemia ha tenido numerosos efectos colaterales, y entre ellos los que nos han obligado a plantearnos cuestiones éticas como las enumeradas más arriba, que hubieran sido impensables hace tan sólo tres meses. Pero la futura implementación de eso que se ha dado en llamar la "nueva normalidad" (<https://www.fundeu.es/blog/nueva-normalidad/>) traerá consigo otros desafíos éticos a los que habrá que hacer frente: pasaportes de inmunidad<sup>32,33</sup> o restricción de libertades en función del *status* de vacunación, entre otras.

Desde el punto de vista legal, puede que la mayor relevancia para el farmacéutico de hospital la haya tenido la continuada utilización de los medicamentos fuera de las condiciones aprobadas en su ficha técnica o la relacionada con medicamentos en fase de investigación (remdesivir). En cualquier caso, ambas situaciones caerían dentro de la categoría de medicamentos en situaciones especiales, regulados por el bien conocido Real Decreto 1015/2009<sup>34</sup>. El primero de los casos, la utilización *off-label*, implicaba la obtención del consentimiento informado del paciente, lo que en condiciones de aislamiento o de sedación en pacientes intubados representaba un inconveniente a la hora de obtenerlo por escrito. En estas circunstancias, debe tenerse en cuenta que el consentimiento verbal asentado en la historia clínica y en presencia de testigos tiene validez legal plena.

## Lecciones aprendidas. Aplicabilidad futura a los servicios de farmacia

En el contexto descrito, la pandemia por COVID-19 ha dejado más de manifiesto aún si cabe el papel fundamental del farmacéutico en las comisiones clínicas, como profesional sanitario experto en lectura crítica y evaluación de medicamentos. Es básico identificar la calidad metodológica y el adecuado diseño de los estudios cuyos resultados han ido publicándose para intentar extraer, antes incluso de que las autoridades a nivel regional o nacional pudieran incorporar cambios en los protocolos generales, aquella información que podía incidir de manera relevante en los protocolos terapéuticos y no dejarse guiar por cantos de sirena. Fundamental también la formación clínica del farmacéutico que ha podido trasladar al entorno multidisciplinar las conclusiones de aquellos estudios de mayor calidad, sabiendo no sólo dimensionarlo en términos de calidad metodológica, sino de aplicabilidad clínica de los hallazgos.

La pandemia nos ha demostrado la versatilidad del farmacéutico de hospital, y su capacidad de adaptación para dar lo mejor de sí en una situación de alto estrés y presión asistencial. Sin embargo, las experiencias vividas en esta pandemia deben servirnos también para entender que dicha presión asistencial y la vertiginosa velocidad con la que se difundían, a través de herramientas como las redes sociales, los artículos científicos, no deben en ningún caso menoscabar la capacidad de extracción de la mejor evidencia de todo lo publicado para su rápida incorporación y difusión a través de los protocolos farmacoterapéuticos de los centros, para así ser capaces de aportar a los equipos de atención al paciente lo mejor que nuestra formación especializada puede dar de sí.

\*De acuerdo con el Diccionario de la Real Academia Española ([www.rae.es](http://www.rae.es)), "posverdad" se define como la distorsión deliberada de una realidad, que manipula creencias y emociones, con el fin de influir en la opinión pública y en las actitudes sociales.

## Bibliografía

1. Liu S, Luo P, Tang M, Hu Q, Polidoro J, Sun S, *et al.* Providing pharmacy services during the coronavirus pandemic. *Int J Clin Pharm.* 2020;42:299-304. DOI: 10.1007/s11096-020-01017-0
2. Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E (eds). Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Institute of Medicine. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust.* Washington DC: The National Academies Press; 2011.
3. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Potential benefits, limitations and harms of clinical guidelines. *BMJ.* 1999;318:527-30. DOI: 10.1136/bmj.318.7182.527
4. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA.* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.6019 [Online ahead of print]
5. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19:149-50. DOI: 10.1038/d41573-020-00016-0
6. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected (Interim guidance) [consultado 10/05/2020]. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
7. International Pharmaceutical Federation. Coronavirus 2019-nCoV outbreak: information and interim guidance for pharmacists and the pharmacy workforce (Section 2) [consultado 10/05/2020]. Disponible en: [https://www.fip.org/files/content/priority-areas/coronavirus/mo-resources/Spanish/PARTE\\_1\\_COVID-19\\_Informacion\\_clinica\\_y\\_guias\\_de\\_tratamiento\\_ESPANOL\\_final.pdf](https://www.fip.org/files/content/priority-areas/coronavirus/mo-resources/Spanish/PARTE_1_COVID-19_Informacion_clinica_y_guias_de_tratamiento_ESPANOL_final.pdf)
8. Zhao Z, Zhang F, Xu M, Huang K, Zhong W, Cai W, *et al.* Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *J Med Microbiol.* 2003;52:715-20. DOI: 10.1099/jmm.0.05320-0
9. Modjarrad K. Treatment strategies for Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Virus Erad.* 2016;2(1):1-4.
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV2 [consultado 10/05/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
11. Ministerio de Sanidad. Protocolo de Manejo y Tratamiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 [consultado 10/05/2020]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos.htm>
12. Li H, Zheng S, Liu F, Liu W, Zhao R. Fighting against COVID-19: Innovative strategies for clinical pharmacists. *Res Soc Adm Pharm.* 2020. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.04.003
13. Mullard A. Flooded by the torrent: the COVID-19 drug pipeline. *Lancet.* 2020;395(10232):1245-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30894-1
14. Ioannidis JPA. Why most clinical research is not useful. *PLoS Med.* 2016;13(6):e1002049. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002049
15. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *PLoS Med.* 2005;2(8):e124. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020124
16. Ioannidis JPA. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA.* 2005;294:218-28. DOI: 10.1001/jama.294.2.218
17. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949 [Epub ahead of print].
18. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020; Mar 9 pii: ciaa237. DOI: 10.1093/cid/ciaa237 [Epub ahead of print].
19. Canadian Agency for Drugs and Technology in Health. Chloroquine and hydroxychloroquine, with or without azithromycin, for COVID-19: A brief overview. Ottawa: CADTH; 2020 Apr (COVID-19 CADTH Health Technology Review) [consultado 10/05/2020]. Disponible en: [https://cadth.ca/sites/default/files/covid-19/chloroquine\\_and\\_hydroxychloroquine\\_with\\_or\\_without\\_azithromycin\\_for\\_COVID-19.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/covid-19/chloroquine_and_hydroxychloroquine_with_or_without_azithromycin_for_COVID-19.pdf)
20. Alegre del Rey EJ. Incorporar la evidencia en tiempos del COVID-19. *Rev Ofi ILAPHAR.* 2020;30:91-2.
21. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. *Clinical epidemiology: A basic science for clinical medicine.* Boston (MA): Little, Brown; 1985.
22. González Meijome JM. Science, pseudoscience, evidence-based practice and post truth. *J Optom.* 2017;10:203-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.optom.2017.08.001>
23. Serrano G, Kochergina I, Albors A, Díaz E, Oroval M, Hueso G, *et al.* Liposomal lactoferrin as potential preventative and cure for covid-19. *Int J Res Health Sci.* 2020;8:8-15. DOI: 10.5530/ijrhs.8.1.3
24. Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Reanimazione e Terapia Intensiva. Raccomandazioni di etica clinica per l'ammissione a trattamenti intensivi e per la loro sospensione, in condizioni eccezionali di squilibrio tra necessità e risorse disponibili. Versión 01. Publicado il 06.03.2020 [consultado 31/03/2020]. Disponible en: <http://www.siaarti.it/SiteAssets/News/COVID19%20%20documenti%20SIA-ARTI/SIAARTI%20%20Covid19%20%20Raccomandazioni%20di%20etica%20clinica.pdf>
25. Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR). Marco ético pandemia COVID-19 [consultado 31/03/2020]. Disponible en: [https://www.sedar.es/images/site/BIBLIOGRAFIA\\_COVID-19/Anestesia/DOC\\_SEDAR\\_Marco\\_etico\\_pandemia\\_coronavirus.pdf](https://www.sedar.es/images/site/BIBLIOGRAFIA_COVID-19/Anestesia/DOC_SEDAR_Marco_etico_pandemia_coronavirus.pdf)
26. Organización Médica Colegial. Informe de la Comisión Central de Deontología en relación a la priorización de las decisiones sobre los enfermos en estado crítico en una catástrofe sanitaria [consultado 31/03/2020]. Disponible en: [https://www.cgcom.es/sites/default/files/u183/coronavirus\\_n.p.\\_comision\\_central\\_de\\_deontologia\\_en\\_relacion\\_a\\_la\\_priorizacion\\_de\\_las\\_decisiones\\_sobre\\_los\\_enfermos\\_23\\_03\\_20.pdf](https://www.cgcom.es/sites/default/files/u183/coronavirus_n.p._comision_central_de_deontologia_en_relacion_a_la_priorizacion_de_las_decisiones_sobre_los_enfermos_23_03_20.pdf)
27. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Recomendaciones éticas para la toma de decisiones en la situación excepcional de crisis por pandemia COVID-19 en las unidades de cuidados intensivos [consultado 31/03/2020]. Disponible en: [https://semicyuc.org/wp-content/uploads/2020/03/%C3%89tica\\_SEMICYUC-COVID-19.pdf](https://semicyuc.org/wp-content/uploads/2020/03/%C3%89tica_SEMICYUC-COVID-19.pdf)
28. Comité de Bioética de España. Informe del Comité de Bioética de España sobre los aspectos bioéticos de la priorización de recursos sanitarios en el contexto de la crisis del coronavirus [consultado 15/04/2020]. Disponible en: <http://assets.comitedebioetica.es/files/documentacion/Informe%20CBE-%20Priorizacion%20de%20recursos%20sanitarios-coronavirus%20CBE.pdf>
29. Ministerio de Sanidad. Informe del Ministerio de Sanidad sobre los aspectos éticos en situaciones de pandemia: El SARS-CoV-2 [consultado 20/04/2020]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/AspectosEticos\\_en\\_situaciones\\_de\\_pandemia.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/AspectosEticos_en_situaciones_de_pandemia.pdf)
30. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman, *et al.* Fair allocation of scarce medical resources in the time of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. DOI: 10.1056/NEJMs2005114 [Online ahead of print].
31. DeJong C, Chen HM, Lo B. An ethical framework for allocating scarce inpatient medications for COVID-19 in the US. *JAMA.* 2020. DOI:10.1001/jama.2020.8914
32. Persad G, Emanuel EJ. The ethics of COVID-19 immunity-based licenses ("immunity passports"). *JAMA.* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.8102 [Online ahead of print].
33. Phelan AL. COVID-19 immunity passports and vaccination certificates: scientific, equitable, and legal challenges. *Lancet.* 2020;S0140-6736(20)31034-5. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31034-5 [Online ahead of print].
34. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 174 (20 de julio de 2009).