

Covid-19: Una enfermedad que puede hacernos más humanos¹

Covid-19: A disease that can makes us more human

Juan García Puig

Catedrático Emérito de Medicina Interna. Universidad Autónoma de Madrid.

Consultor del Hospital Universitario Quiron, Madrid

juangarciapuig@gmail.com

RESUMEN

La pandemia del Covid-19, causada por el virus SARS-CoV-2, es una tragedia planetaria que ha causado más de 850.000 muertos y nos ha afectado a todos. Pero también podemos transitar por esta pandemia pensando que es una oportunidad para mejorar muchos aspectos de nuestra vida; por ejemplo, para tener una mayor consideración hacia las personas que comparten con nosotros este planeta sin luz y hacernos más humanos.

En este texto resumo los 10 temas tratados en la conferencia que impartí el 2 de junio de 2020 a la Real Academia de Doctores de España. Diez aspectos relacionados con la enfermedad que he actualizado a medida que iba progresando nuestro conocimiento. Abarcan temas tan diversos como el origen del virus, la enfermedad, la respuesta del sistema inmunológico, el diagnóstico y sus pruebas, los anticuerpos, la vacuna, ¿cómo protegernos?, ¿cómo saber si la información científica es fiable?, y algunas sugerencias para sobrellevar esta situación de tanta incertidumbre.

He seleccionado estos temas a partir de las preguntas que me han formulado los pacientes que atiendo, sus familiares, y muchos amigos, durante los meses de marzo a junio 2020. Al contestar sus preguntas he procurado aportar las referencias más actuales, más sólidas, todas verificables, en un lenguaje sencillo, desprovisto de tecnicismos, para ofrecer una información creíble y comprensible. Porque entiendo que la pandemia es un problema que a todos nos incumbe y solo desde el conocimiento y la ejemplaridad podremos invocar la necesaria colaboración de todos para hallar una solución, que necesariamente pasa por la solidaridad, por la humanidad.

PALABRAS CLAVE: Covid-19; vacunas; sistema inmunológico; anticuerpos; PCR; mascarillas; incertidumbre

ABSTRACT

The Covid-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, is a planetary tragedy that has caused more than 850,000 deaths and has affected us all. But we can also go through this pandemic thinking that it is an opportunity to improve many aspects of our lives; for example, to have a greater consideration for the people who share with us this unlighted planet and to make us more human.

In this text I summarize the 10 topics covered in the conference I gave on June 2, 2020 to the Royal Academy of Doctors of Spain. Ten aspects related to the disease that I have updated as our knowledge

¹ Videoconferencia organizada por la Real Academia de Doctores de España el 1 de julio de 2020

progressed. They cover topics as diverse as the origin of the virus, the disease, the response of the immunological system, the diagnosis and its tests, antibodies, the vaccine, how to protect ourselves, how to know if the scientific information is reliable, and some suggestions to cope with this situation of so much uncertainty.

I have selected these topics from the questions asked by the patients I treat, their relatives, and many friends, during the months of March to June 2020. In answering their questions I have tried to provide the most current, most solid references, all verifiable, in simple language, devoid of technicalities, to provide credible and understandable information. Because I understand that the pandemic is a problem that concerns us all, and we are all responsible, only from knowledge and exemplary behavior can we invoke the necessary collaboration to find a solution that necessarily involves solidarity and humanity.

KEYWORDS: Covid-19; vaccinations; immune system; antibodies; PCR; masks; uncertainty

INTRODUCCIÓN

El **Prof. Antonio González González** es para mí, como dijera el poeta, “*un amigo y hermano por los años, padre y maestro por la virtud y la ciencia*”. El me invitó a impartir una conferencia, tras leer los 16 documentos que he redactado y distribuido cada domingo, entre el 16 de marzo y el 28 de junio de 2020. ¿Cuál ha sido el origen de estos 16 documentos?

En las semanas del confinamiento había, y todavía hay, mucha incertidumbre; estábamos y estamos viviendo algo nuevo, desconocido, muy perturbador. En esos días muchos pacientes y amigos me preguntaron ... ¿de dónde ha salido este virus? ¿cómo se contagia? ¿por qué algunas personas tienen que ingresar en la UCI? ¿me debo hacer la prueba de la PCR? ¿qué son los anticuerpos? ¿qué mascarilla debo usar y durante cuánto tiempo? ¿me puedo contagiar por los zapatos? ¿por qué hay noticias científicas contradictorias? ¿cómo se puede explicar la “guerra de cifras”? ¿para cuándo la vacuna? Entre otras preguntas.

Me pareció que esas preguntas, que he contestado a cada persona, podrían ser de utilidad para otros Y así nacieron los “**documentos dominicales – Covid-19**”. (El lector puede acceder a estos 16 documentos en <https://wp.me/p4KVCm-xG>)

Cada documento contenía 4-8 preguntas, siempre contestadas desde un lenguaje asequible, desprovisto de tecnicismos, basado en datos, en ciencia. Los 16 documentos se remitieron a unas 500 personas, cada domingo por la tarde, en las semanas indicadas.

El Prof. Antonio González González recibió estos documentos y me propuso dictar una conferencia (2 de junio 2020) a la Real Academia de Doctores de España que recogiera una síntesis de los documentos enviados.

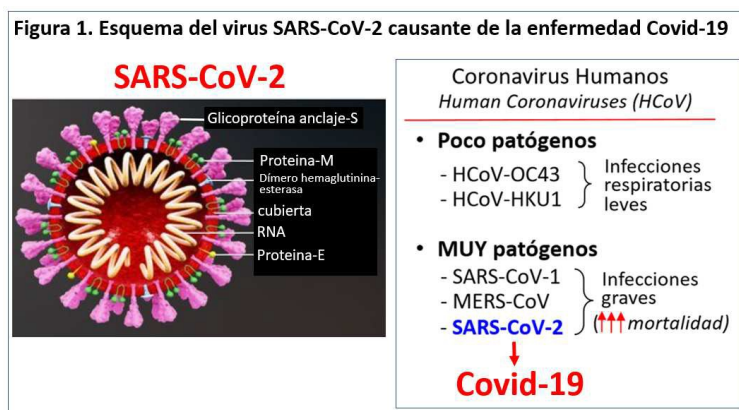
El Prof. José Antonio Rodríguez Montes escuchó la conferencia y me invitó a redactar este manuscrito que contiene y complementa lo dicho y expuesto por mí en aquél encuentro, tan grato como incompleto, al podernos ver poco más que las caras. En estos tres meses (junio – agosto) hemos avanzado mucho en el conocimiento de la pandemia. He procurado incorporar a este texto las contribuciones científicas más relevantes de estos meses. Así, la mitad de las figuras aquí expuestas no se presentaron en la conferencia, de forma que esta aportación puede complementar lo entonces dicho.

Los 10 temas tratados en la conferencia y ahora resumidos en este texto son:

- 1.- El virus, ¿cómo es y cómo se reproduce?
- 2.- Fases de la enfermedad.
- 3.- La insuficiencia respiratoria – posible cronicidad.
- 4.- Respuesta inmunológica, ¿en qué consiste?
- 5.- Diagnóstico – la prueba de la PCR.
- 6.- Los anticuerpos, ¿hay que determinarlos a todo el mundo?
- 7.- La vacuna.
- 8.- Protecciones: mascarilla, pantalla facial, ... ¿hay que limpiar todo, todo, todo?
- 9.- La EVIDENCIA en Medicina. ¿Qué es verdad y qué no lo es?
- 10.- Y ahora qué ... ¿cómo nos preparamos para el otoño?

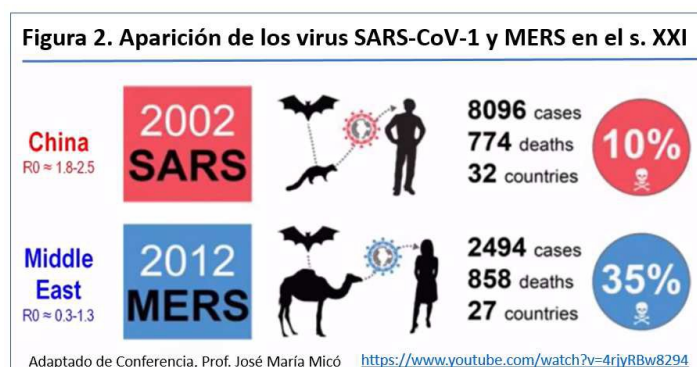
1. EL VIRUS. ¿CÓMO ES Y PARA QUÉ SIRVE?

El virus SARS-Cov-2 es el microorganismo que causa la enfermedad Covid-19 (**Fig. 1**). En su superficie tiene dos proteínas, la S y la M, frente a las cuales el sistema inmunológico produce anticuerpos. La proteína S le ofrece una especie de “corona” que caracteriza a este tipo de virus. Los coronavirus se conocen desde el s. El Prof. Luis Enjuanes del Centro Nacional de Biotecnología del CSIC lleva más de 35 años estudiando los coronavirus (1). Los coronavirus se pueden clasificar en poco patógenos (causan infecciones respiratorias leves) o muy patógenos (infecciones graves con elevada mortalidad) (**Fig. 1**).



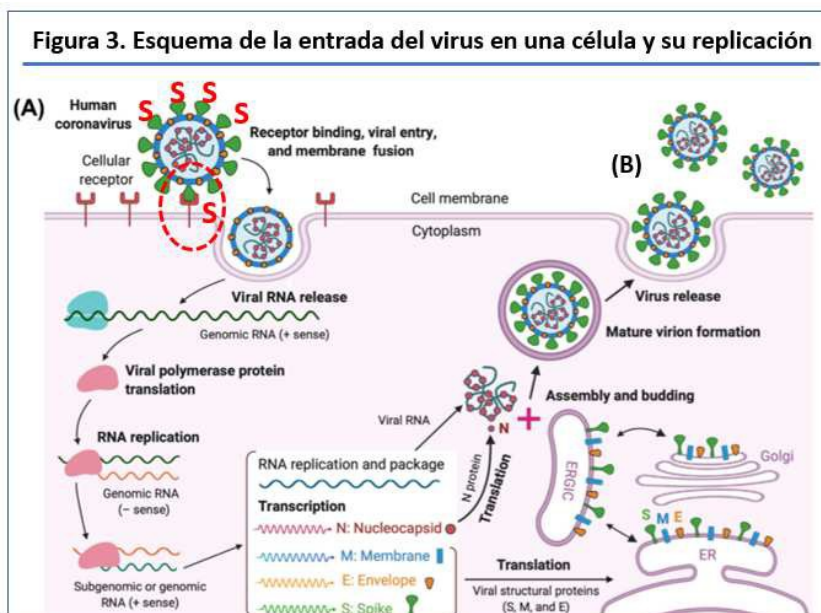
El **SARS-CoV-1** se describió en China en el año 2002 (**Fig. 2**), a partir de una infección aguda grave respiratoria (“*severe acute respiratory syndrome*”). Cada persona con este coronavirus infectó a 1.8 – 2.5 personas (R_0); se extendió por 32 países, con una mortalidad del 10% (2).

El coronavirus **MERS** (“*middle east respiratory syndrome*”) (**Fig. 2**) se describió en Oriente Medio en 2012. Se extendió por 27 países causando una mortalidad del 35%. Ambos coronavirus tienen su reservorio en murciélagos, que a su vez pueden infectar a mamíferos como los pangolines (SARS-CoV-1) o a los camellos (MERS). El contacto y la alimentación de los humanos con estos animales tal vez explique la transmisión de este virus animal al hombre.



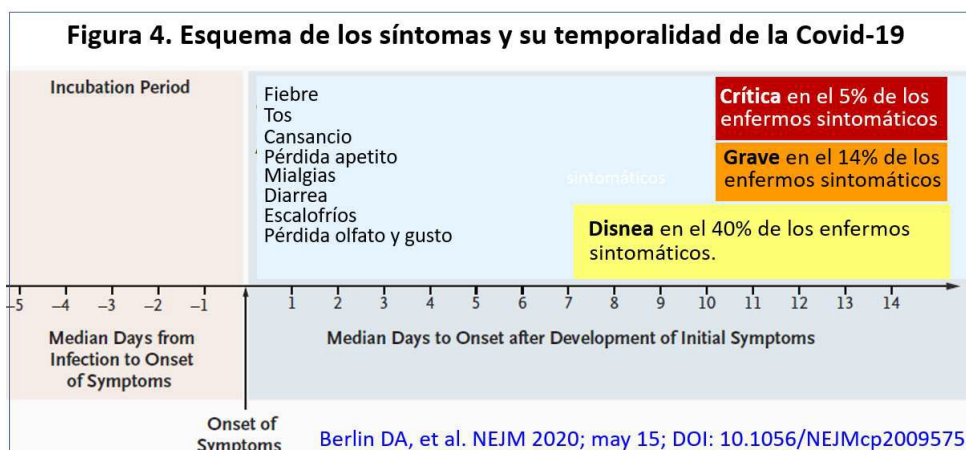
¿Cómo se reproduce? Los virus NO pueden vivir fuera de las células. Gracias a la proteína S de su superficie, el virus se acopla a una proteína ubicada en la membrana de la célula huésped (receptor, ACE2; *angiotensin converting enzyme 2*) (**Fig. 3, A**). Una vez en el interior

de la célula, el virus se desintegra y utiliza la maquinaria genética de la célula huésped para multiplicarse, dando lugar a muchas copias del virus (**Fig. 3, B**). Estas copias del virus salen al exterior de la célula, produciendo la muerte de la célula.



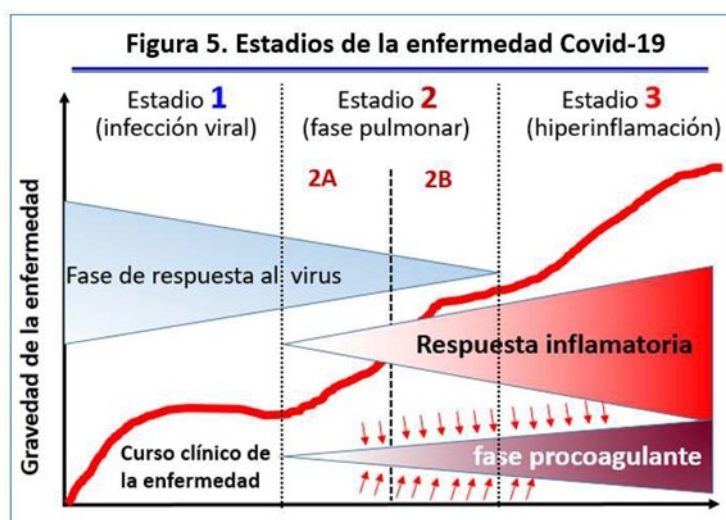
2. FASES DE LA ENFERMEDAD (COVID-19)

La enfermedad Covid-19 puede ser asintomática hasta en un tercio de los sujetos, dependiendo de la edad y del sexo (los niños, jóvenes y mujeres muestran menos síntomas que los hombres y personas de mayor edad). Tras un periodo de incubación de 2 a 5 días, en la mayoría de los infectados aparecen algunos de los síntomas recogidos en la Figura 4 (3). Aproximadamente el 60% de los enfermos superan la enfermedad, sin dificultad para respirar (disnea). Pero en cerca del 40% la dificultad respiratoria les obliga a acudir a un centro sanitario para recibir cuidados médicos. El 20% de éstos necesita ayuda respiratoria con oxígeno y entorno al 5% precisan ingreso en la UCI para soporte ventilatorio. Estas

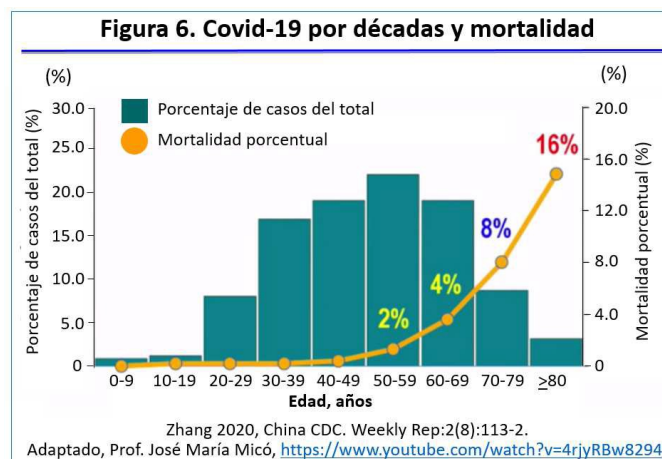


cifras pueden ser muy variables, en función de la edad y de la población atendida. En una serie de 2226 pacientes ingresados por Covid-19 en el Hospital Universitario La Paz de Madrid (25 de febrero al 19 de abril 2020), un total de 237 enfermos ingresaron en la UCI (10.6%) (4).

El curso de la enfermedad puede dividirse en tres etapas o estadios. En el **estadio 1**, pueden aparecer síntomas que simulan un proceso gripal (*fiebre, tos, cansancio, dolores musculares, escalofríos, pérdida del olfato / gusto, etc.*). Tras unos días, el enfermo puede superar este proceso (curación) y bien progresar a un **estadio 2** con afectación pulmonar que puede (**2B**) o no (**2A**) requerir oxígeno. De forma simultánea el paciente desarrolla una respuesta inflamatoria que puede progresar hasta hacerse muy perjudicial para el huésped, con activación de la coagulación (fase procoagulante, **Fig. 5**) que en muchos casos dificulta la circulación de la sangre por los pulmones y su adecuada oxigenación (5).

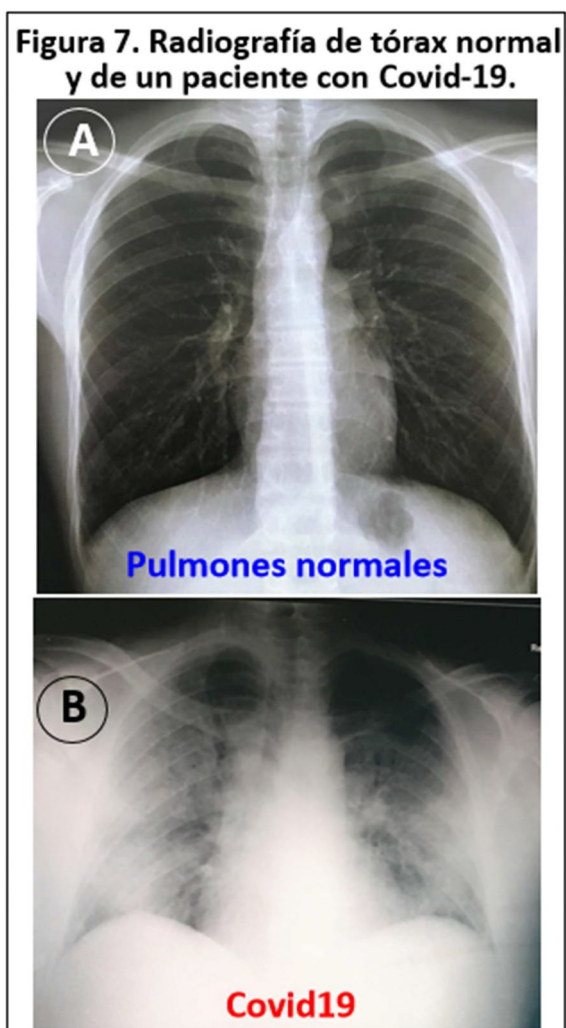


La mayor incidencia de casos ocurre entre la 5ª y 7ª décadas de la vida (**Fig. 6**). La mortalidad es del 2% entre los 50 y 59 años, pero se duplica en cada década posterior, llegando a ser del 16-20% a partir de los 80 años (2). Entre los factores de riesgo para sufrir una forma grave de Covid-19 debemos resaltar la edad, el sexo masculino, y padecer hipertensión arterial, EPOC, obesidad, diabetes, y/o enfermedad cardíaca o vascular (6).



¿Es la inmunodepresión oncológica y no oncológica una condición de riesgo? Este tema es controvertido y no se ha estudiado en profundidad. En una serie de 80 pacientes inmunodeprimidos (neoplasias sólidas, hematológicas e inmunodepresión no neoplásica), ingresados por Covid-19 en el Hospital Universitario de Besancon (este de Francia), un 38% requirió ingreso en UCI o fallecieron (la mayoría sufrían neoplasias hematológicas) (7). Sin embargo, en una serie de 320 pacientes tratados con fármacos inmunosupresores (antirreumáticos modificadores de la enfermedad) tan solo 8 padecieron Covid-19 y solo una enferma de 65 años tuvo que ser ingresada unos días para recibir oxígeno a bajo flujo (8). Estos resultados apoyan firmemente la recomendación de no interrumpir cualquier tratamiento eficaz, aunque sea inmunosupresor, solo por el riesgo de padecer Covid-19.

3. LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA; POSIBLE CRONICIDAD



La insuficiencia respiratoria se define como la incapacidad de los pulmones para suministrar el oxígeno necesario para que el cuerpo realice las funciones que pretende. El virus SARS-CoV-2, como otros coronavirus, tiene un tropismo singular por el pulmón (Fig. 7). Las autopsias han demostrado (9) que las lesiones pulmonares de las radiografías (Fig. 7B). corresponden a una patología alveolar difusa, con gran componente exudativo y proliferativo (*congestión capilar, necrosis de neumocitos, membranas hialinas, edema intersticial y alveolar, hiperplasia de neumocitos tipo 2 y trombos de fibrina y plaquetas*).

En el interior de las células del pulmón se han documentado innumerables virus SARS-CoV-2 (9); de ahí que los sujetos con afectación pulmonar sean muy infecciosos.

Para comprender mejor la repercusión de la infección pulmonar debemos entender que el elemento tal vez más necesario para el cuerpo humano es el oxígeno (O₂). Sin O₂ no hay vida. Y el responsable de captar O₂ de la

atmósfera es el pulmón. Cuando los pulmones están “ocupados”, como sucede en los

enfermos de Covid-19 (**Fig. 7B**) esta función se deteriora y hay que suministrar O₂ externo para compensar la incapacidad del pulmón para captar este gas de la atmósfera.

El pulmón y los alvéolos pulmonares se pueden asemejar a un gran racimo de uvas (**Fig. 8**). Cuando los alvéolos pulmonares están ocupados (en la Covid-19 por la inflamación y todo lo que conlleva) no se realiza correctamente el “intercambio de gases” (difusión del CO₂ y captación del O₂). Y si no se produce este intercambio de gases, el CO₂ se acumula en el cuerpo y el O₂ es deficitario, lo cual conduce a un fracaso de todos los órganos.



Para saber si un organismo tiene deficiencia de O₂ utilizamos el **pulsioxímetro** (*pulso y oxímetro, para medir la frecuencia cardiaca y el nivel de O₂ que llega al dedo, gracias a que el pulmón ha captado O₂ de la atmósfera y a que el corazón impulsa la sangre para que llegue el O₂ hasta el dedo*). La saturación normal de O₂ es de 95-100% (**Fig. 9**). Una saturación inferior a 92% indica déficit de O₂ en los tejidos y se debe investigar la causa y ofrecer un tratamiento adecuado con diligencia. En el análisis de 2226 enfermos ingresados en el Hospital Universitario La Paz, la oximetría media fue del 95% (4).



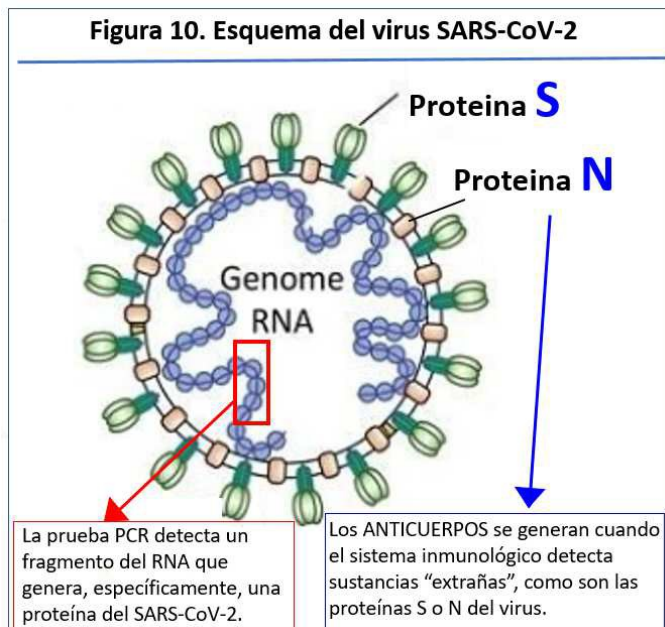
¿Se curan las lesiones pulmonares del Covid-19? El virus SARS-Cov-2 afecta también al endotelio, la capa de células del interior de las arterias y venas. Esto condiciona microtrombosis, trombosis de los vasos pulmonares y émbolos pulmonares que en muchos casos son la causa del fallecimiento (10). Pero si se supera este proceso, debemos pensar que las secuelas que deja cualquier enfermedad dependen de un equilibrio entre el grado de afectación de la enfermedad sobre ese órgano y su capacidad de reparación. No es lo mismo que el virus y la respuesta inflamatoria hayan comprometido al pulmón poco o mucho, a uno o a los dos pulmones, o que la inflamación (*“pelea” entre el virus, las células infectadas por el mismo y nuestro sistema inmunológico*) haya destruido o no estructuras pulmonares (*membrana alveolo-capilar*). Cuando hay “destrucción estructural” el organismo responde con un proceso de reparación complejo, a modo de “cicatrización”, que concluye en muchos casos con lo que llamamos fibrosis. La “**fibrosis**” es como una cicatriz; tras una operación, la piel cicatrizada ya no es igual que la que había antes de la operación (*por ejemplo, no tiene la misma elasticidad*). Algo similar es posible que suceda si el pulmón se ha dañado. En el extremo opuesto se situarían los enfermos que no han tenido afectación pulmonar o ésta ha sido mínima: apenas habrá “cicatrices”. Pensemos en alguna de las muchas enfermedades infecciosas o autoinmunes (*tuberculosis, lupus, esclerodermia, vasculitis, etc.*) que pueden afectar al pulmón. Hay enfermos con una gran patología pulmonar asociada a estas enfermedades y otros en los que el pulmón apenas se afecta. O pensemos en las secuelas del síndrome tóxico por “aceite de colza desnaturalizado”. Hubo quien se recuperó por completo y otros, desgraciadamente, necesitaron oxígeno de por vida. Pero en medicina, y en la vida, una cosa es lo “previsible” y otra lo que sucede

“Lo que supones, hasta que no pasa, solo puedes suponerlo. Y cuando sucede siempre es distinto” (José Carlos Cataño).

4. DIAGNÓSTICO DE COVID-19. LA PRUEBA DE LA PCR

PCR es el acrónimo de **P**olymerase **C**hain **R**eaction. La polimerasa es una enzima que multiplica exponencialmente el número de copias de un fragmento de DNA. Se podría decir que actúa como una “fotocopiadora”. La técnica que se está empleando para saber si una persona está o no infectada por el virus SARS-CoV-2 se denomina **RT-PCR**. RT es el acrónimo de Reverse Transcriptase (transcriptasa reversa), que es un paso previo a la actuación de la enzima PCR. El virus SARS-CoV-2 es un virus RNA (hay virus RNA y DNA [por ejemplo, los virus herpes]) (**Fig. 10**). Para saber si una muestra biológica humana (del fondo de la nariz, de la faringe, o saliva) tiene o no fragmentos del genoma del virus RNA, se añade a esa muestra la enzima transcriptasa reversa (RT). Esta enzima transforma el supuesto RNA del virus que puede estar en esa muestra en DNA (técnica de RT). Tras una serie de procesos, ese DNA se “amplifica / fotocopia”, generando muchas copias idénticas, gracias a otra enzima, la PCR. Una vez que suponemos que hay bastante DNA del virus, lo visualizamos añadiendo un “marcador – fluorescente” que se intercala en el DNA, y nos indica si en esa muestra había RNA viral. ¿Por qué a veces el resultado es “indeterminado” y hay que repetir la prueba? Puede ocurrir que haya pocos virus o fragmentos del virus en

la muestra (*solo es positiva verdadera si hay más de 20 copias del virus/mL en la muestra*) y que la fluorescencia no sea suficiente para dar un resultado POSITIVO. En tal caso se debe repetir la prueba para intentar llegar a una solución dicotómica: positivo o negativo.



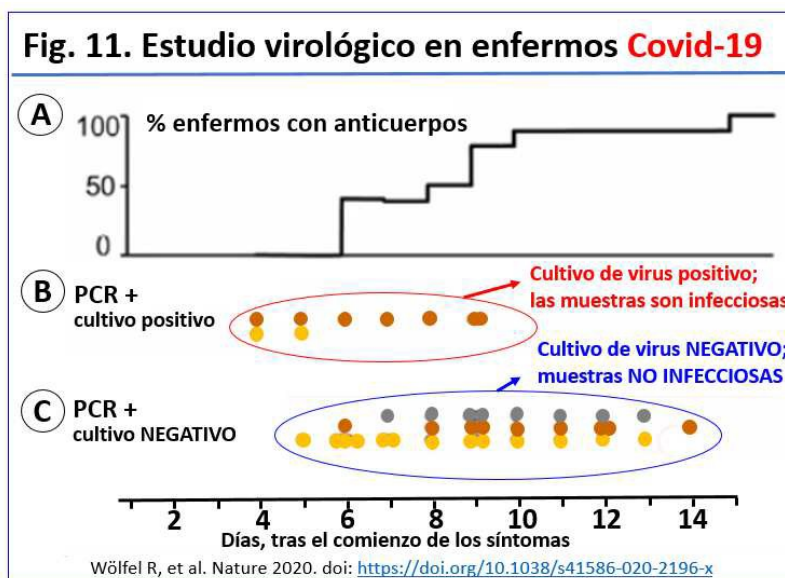
Un problema frecuente es que muchos enfermos superan la enfermedad, pero siguen teniendo PCR positiva, incluso semanas después de haber salido del hospital. **¿Por qué la PCR sigue siendo POSITIVA?** En primer lugar debemos entender que la prueba de la PCR detecta FRAGMENTOS del VIRUS (*fragmentos de RNA*) pero NO virus enteros (Fig. 10). Normalmente asumimos que la PCR equivale a virus vivos – infecciosos, lo cual no siempre es verdad. De hecho, la prueba de la PCR ha sido positiva en las heces de enfermos con Covid-19 (las heces de enfermos Covid-19 contienen fragmentos del RNA viral), pero en las muestras fecales no se ha podido cultivar virus enteros (11), ni se ha demostrado hasta ahora contagio por vía fecal-oral.

La figura 11 contiene tres informaciones obtenidas en 9 pacientes con Covid-19 (A,B, y C) (11):

A.- En el día 5 la mitad de los enfermos tenían anticuerpos y en el día 14 el 100%. Eso ya lo sabíamos, y salvo excepciones, hemos aprendido que si se determinan los anticuerpos con una técnica adecuada y en sangre venosa, casi todas las personas que han tenido Covid-19 poseen anticuerpos (*ver apartado 6, "los anticuerpos"*).

B.- Desde el comienzo de los síntomas, y hasta el día 8, el **cultivo de virus** fue POSITIVO en esas muestras en las que la PCR era positiva. Es decir, las muestras tenían virus viables, capaces de reproducirse (*cultivo viral positivo*).

C.- A partir del día 8 e incluso antes, algunas muestras PCR positivas (con fragmentos del RNA viral) mostraron cultivos virales NEGATIVOS. Es decir, esas muestras NO tenían virus viables (cultivo de virus negativos), y por tanto, en verdad no eran muestras infecciosas-contagiosas.

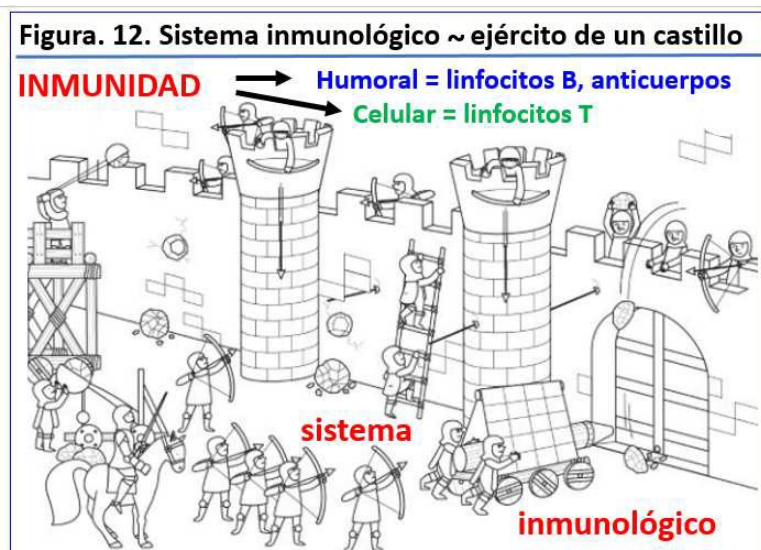


Por tanto, si la PCR es positiva, ¿significa que esa persona es contagiosa? No, necesariamente. PCR positiva quiere decir que en esa muestra **HAY fragmentos del RNA del virus** (SARS-CoV-2). Y **asumimos** que si “hay un fragmento del RNA del virus” el virus está presente esa persona es contagiosa, porque puede expulsar virus que contagien a otros. Pero hemos aprendido que a partir del día 8, si la persona ha superado la enfermedad, una PCR positiva NO indica que haya virus enteros, viables, capaces de reproducirse y de infectar a otras personas, sino que aún quedan restos del virus que no causan enfermedad.

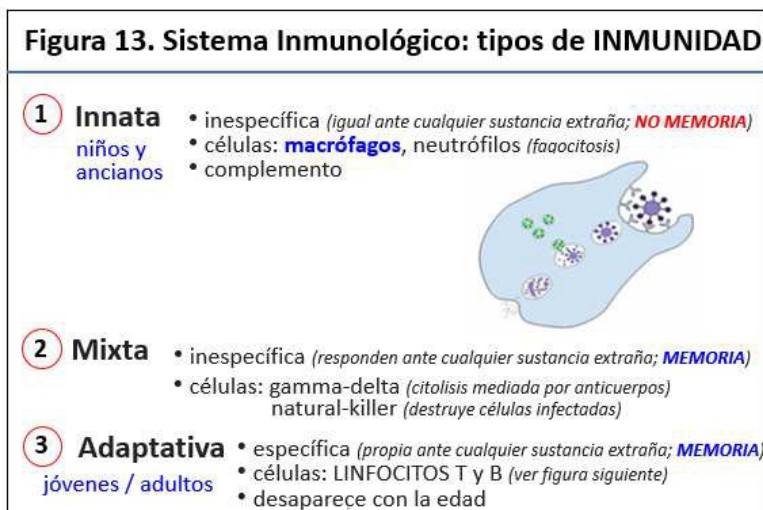
5. RESPUESTA INMUNOLÓGICA. ¿EN QUÉ CONSISTE?

Todos los seres vivos –las plantas también – tenemos unos mecanismos de defensa, que en conjunto denominamos “**sistema inmunológico**”. Es un sistema muy complejo, que vamos conociendo poco a poco cada día mejor. Para comprenderlo podemos equiparar nuestro sistema inmunológico al ejército de un castillo medieval (**Fig. 12**). Al igual que el hombre ideó una gran diversidad de “armas” para defenderse de posibles ataques (armas medievales: flechas, piedras, aceite hirviendo, catapultas, espadas, hachas, ballestas, alabardas, látigos, picas, catanas, cabezas de maza, .) nuestro sistema inmunológico dispone de multitud de “mecanismos de defensa” que actúan de forma simultánea o secuencial, contra sustancias u organismos que ese sistema inmunológico considera hostiles para el huésped.

Una clasificación elemental divide la respuesta de nuestro sistema inmunológico en “humoral” y “celular” (**Fig. 12**). La respuesta “humoral” consiste, esencialmente, en la generación de anticuerpos. En cambio, la respuesta “celular” se basa, esencialmente, en la fagocitosis (*proceso por el cual ciertas células capturan y destruyen elementos que se consideran nocivos*).

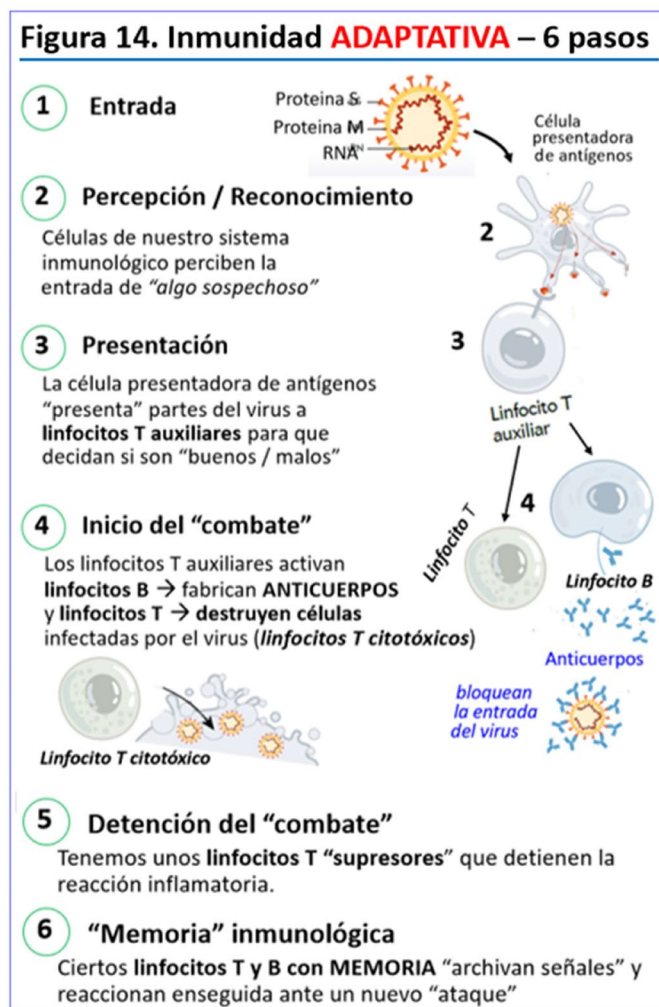


La INMUNIDAD, en biología, es la resistencia natural o adquirida de algunos organismos frente a una determinada enfermedad o ante un agente infeccioso o tóxico. Conocemos al menos tres tipos de inmunidad (**Fig. 13**). La **inmunidad innata** es inespecífica (*misma defensa ante cualquier elemento perjudicial*) y es propia de niños y ancianos. Se basa en la captación por parte de ciertas células de defensa de las sustancias o microorganismos patógenos (fagocitosis) y no ofrece memoria inmunológica

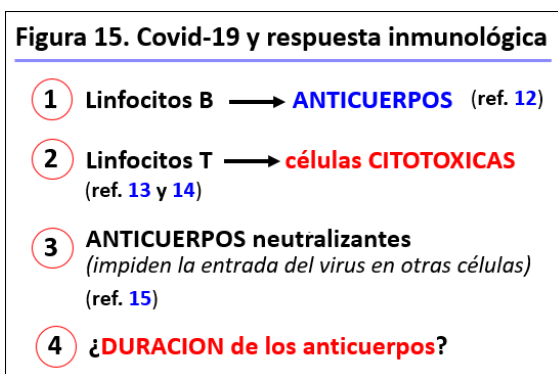


Por el contrario, la **inmunidad adaptativa** (**Fig. 13**) es específica (*reacciona de forma diferente ante cada elemento perjudicial*), es propia de jóvenes y adultos, y se basa, esencialmente en unas células llamadas linfocitos T y B. La **Fig. 14** resume la inmunidad adaptativa en 6 pasos secuenciales. Esta inmunidad se desarrolla gracias a unos glóbulos blancos (leucocitos) llamados linfocitos. Disponemos de linfocitos B, generadores de anticuerpos y de linfocitos T. Los linfocitos T son de tres clases (al menos): unos son citotóxicos (destruyen células “malas”, Killer-T cells), otros son ayudadores para generar

anticuerpos (Helper-T cells), y otros linfocitos T tienen memoria (Memory-T cells). Los linfocitos de “memoria” recuerdan ataques anteriores y “avisan” ante posibles nuevas invasiones por sustancias o microorganismos perjudiciales para el sujeto.



La **figura 15** resume a muy grandes rasgos lo que sabemos y no sabemos sobre la interacción de nuestro sistema inmunológico con el virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad Covid-19 (12-15).



En el punto 4 se destaca que no sabemos cuánto dura la inmunidad (protección) que ofrecen los anticuerpos, una vez superada la enfermedad (¿meses – años?). Por el conocimiento que tenemos de otros coronavirus, que producen en los humanos enfermedades similares a la gripe, sabemos que la inmunidad que producen es por un tiempo limitado. Es posible, por tanto, que la inmunidad (protección) que desarrollamos ante el virus SARS-CoV-2 también sea por un tiempo limitado, a diferencia de otros virus como el de la polio o sarampión y a semejanza de los virus como los de la influenza que causan la gripe común. De ahí que debamos vacunarnos todos los años contra la “gripe estacional”. El hecho de que desde la primera descripción en diciembre 2019 (hace ya 10 meses) se hayan descrito algunos casos de reinfección por el SARS-CoV-2 en sujetos que han superado un primer episodio de Covid-19, pero que ni un solo caso haya sido de reinfección patológica causante de Covid-19 sino **todos ellos asintomáticos**, hace pensar que la inmunidad natural frente a la infección por el SARS-CoV-2 puede no ser tan efímera.

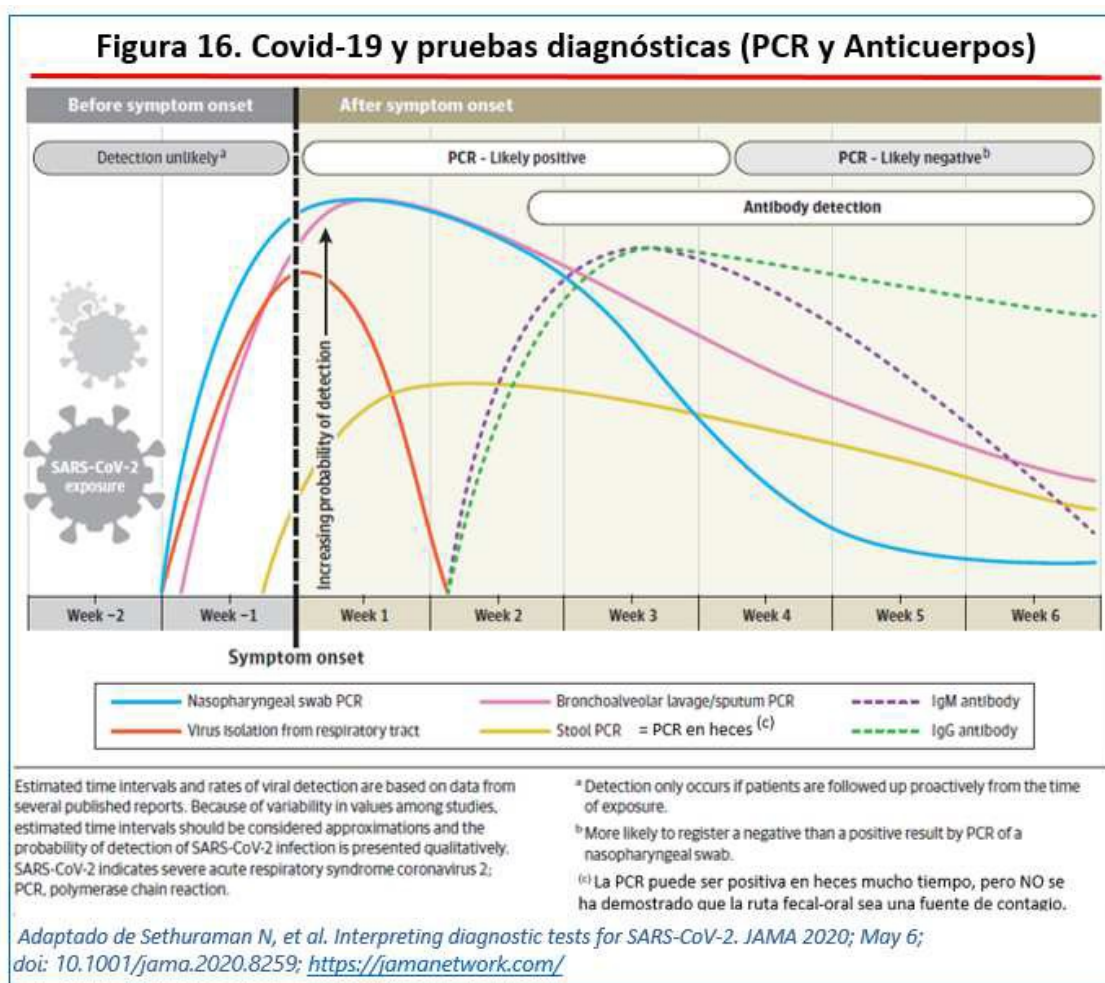
6. LOS ANTICUERPOS, ¿HAY QUE DETERMINARLOS A TODAS LAS PERSONAS?

Los “**anticuerpos**” son proteínas que fabrica el **sistema inmunológico** de los seres vivos **para defender** al huésped de una “agresión”. En la enfermedad Covid-19 los anticuerpos se generan cuando han pasado unos días tras el contacto con el virus y el sistema inmunológico. Para que se produzcan anticuerpos, deben producirse estos procesos: (a) el sistema inmunológico percibe que “alguien ha entrado” en el organismo; (b) el sistema inmunológico reconoce e interpreta que es un microorganismo perjudicial para el huésped, y (c) se pone en marcha todo un sistema de defensa, muy complejo (**Fig. 12 a 16**), con dos grandes ramas: **defensa humoral** (anticuerpos, linfocitos B) y **defensa celular** (neutrófilos, macrófagos, linfocitos T) (**14**). Si queremos saber si el sistema inmunológico de un sujeto está o no funcionando correctamente, debemos pensar en una orquesta “Podemos asemejar el sistema inmune de las personas a una orquesta cuyos instrumentistas tocan juntos y se requiere una ejecución coordinada de todos los músicos y de sus instrumentos” (**16**).

La figura 16 recoge cuándo se deben efectuar las pruebas para establecer el diagnóstico de Covid-19 (PCR y anticuerpos) (**17**).

Tres aspectos a destacar de los anticuerpos anti-Covid-19:

- Los anticuerpos se empiezan a generar a partir del 2^o-4^o día tras el inicio de los síntomas, y alcanzan niveles máximos en la 2^a o 3^a semana.
- El anticuerpo IgM empieza a declinar entre la 4^a y 5^a semana y casi desaparece a partir de la semana 7^a.
- El anticuerpo IgG se genera casi al mismo tiempo que el IgM, pero todavía NO sabemos la variabilidad de su duración (**Fig. 15 y 16**).



La desaparición de los anticuerpos, documentada en muchos casos a los 3-4 meses de la infección, no debe interpretarse como que ese sujeto *“ha perdido sus defensas y puede volver a infectarse con el virus SARS-CoV-2”*. Existen de otras *“defensas”* muy eficaces frente al virus (inmunidad celular, linfocitos T citotóxicos, **Fig. 14**) (**14**) que ofrecen protección.

En mi opinión, hay al menos tres argumentos que apoyan la tesis de que los anticuerpos que se generan tras la infección por el virus SARS-CoV-2 indican la existencia de un sistema inmunológico global muy eficaz: (a) todos los enfermos que han tenido Covid-19 generan anticuerpos, que son específicos frente al SARS-CoV-2 (**12-14**). En una serie de 285 pacientes con Covid-19 (PCR positiva) a los 19 días del comienzo de los síntomas todos (100%) tenían anticuerpos IgG (**12**); (b) los anticuerpos generados por otros coronavirus (*HCoV-OC43* y *HCoV-HKU1*) han sido neutralizantes (*los Ac frente al SARS-CoV-1 son eficaces contra el virus HCoV-OC43 y viceversa*) (**18**) y esta característica también la presentan los anticuerpos frente al SARS-Cov-2, si bien no se han podido identificar en todos los convalecientes (**15**); (c) NO se ha descrito un solo paciente que habiendo superado la enfermedad Covid-19 haya tenido una segunda infección sintomática por el mismo virus SARS-CoV-2, aun cuando se hayan descrito muchos casos de PCR positiva tras uno o varios resultados PCR negativa (**19**), y algunos casos de una nueva infección por el virus SARS-

CoV-2, pero siempre asintomáticos. En suma, **no se ha descrito que una persona recuperada de Covid-19 haya vuelto a enfermar por Covid-19.**

¿Se deben determinar los anticuerpos frente a la Covid-19?

Algunos desaconsejan su realización si no es con fines de investigación. Sustentan, los que defienden la NO determinación de anticuerpos de forma universal, que la calidad de la mayoría de las pruebas no han sido evaluadas con rigor científico (*por ejemplo, no se conocen las concentraciones de anticuerpos para que la prueba sea positiva/negativa; no sabemos con seguridad la especificidad de los anticuerpos contra el SARS-CoV-2, frente a otros virus, y es posible que algunos anticuerpos circulantes puedan dar una reacción cruzada y parezcan anticuerpos anti-SARS-CoV-2, sin serlo, lo que supone un resultando “falso positivo”*). Otros defienden que algunas pruebas sí tienen la calidad suficiente para ser informativas. En un análisis de la Fundación Cochrane que revisó 54 series de sujetos, en tres continentes, y que incluyeron a cerca de 16.000 personas (la mitad pacientes Covid-19), utilizando 25 pruebas comerciales diferentes para detectar anticuerpos, se concluyó que *“la determinación de anticuerpos frente al virus SARS-CoV-2 es probable que sea de utilidad para establecer el diagnóstico de esta infección, si se realiza 15 días después del comienzo de los síntomas”* (20). Una reflexión que ponderaba la reapertura de la economía en base a determinaciones de anticuerpos y la falta de seguridad absoluta acerca de su validez científica concluía que ***“no debemos permitir que un ideal inalcanzable sea el enemigo de una muy buena opción ya existente”*** (21).

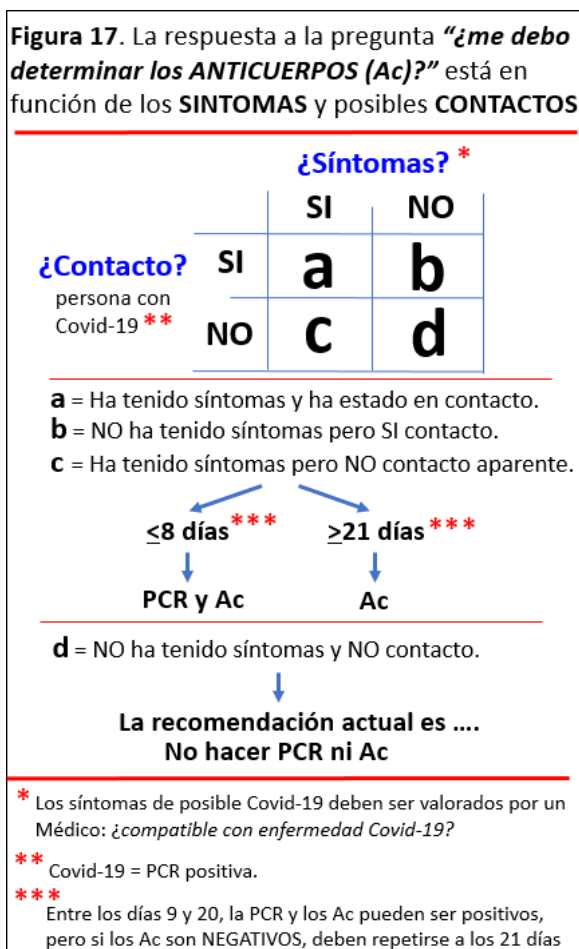
Mi opinión es que la determinación de anticuerpos puede ser muy informativa, si bien hay que considerar posibles “efectos secundarios” como consecuencia de posibles resultados falsos positivos / negativos. Estos “efectos secundarios”, se minimizan si se ofrece una interpretación experta y prudente, por un médico, a quien previamente se le ha proporcionado una INFORMACION CLINICA SINCERA por parte del enfermo (antecedentes relacionados con la Covid-19 y los motivos que le han llevado a realizarse la determinación de anticuerpos).

Yo creo que en la actualidad, en España, hay laboratorios de ANALISIS CLINICOS muy responsables que determinan anticuerpos frente a SARS-CoV-2 con una elevada sensibilidad y especificidad (resultados fiables). Creo que hay circunstancias en las que esta información es inexcusable. Por ejemplo, ante un paciente con clínica característica de Covid-19, que requiere ingreso hospitalario y oxígeno, pero que presenta una PCR negativa. Estos casos suponen un reto clínico mayúsculo. La determinación de anticuerpos puede ser muy esclarecedora: ¿en verdad el paciente tiene la enfermedad Covid-19 o su insuficiencia respiratoria se debe a otra causa? La determinación de anticuerpos, mediante una técnica fiable, ha demostrado ser de la mayor utilidad en pacientes con sospecha clínica de COVID-19 y PCR negativa (22).

¿Quién debe hacerse la prueba de los anticuerpos?

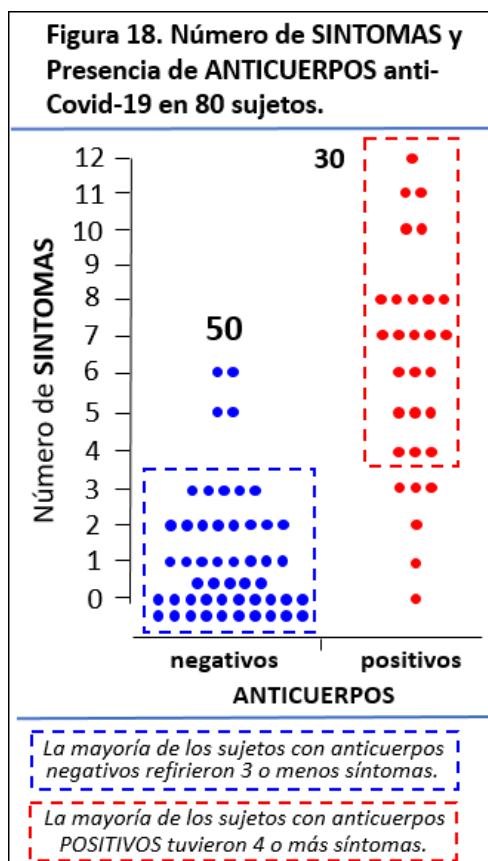
Para la **población general**, los cuatro escenarios más frecuentes se recogen en la Figura 17. Casi todos podemos encuadrarnos en una de las cuatro casillas **a, b, c y d**, según los

SINTOMAS que presentemos y el posible CONTACTO con alguna persona con Covid-19 (PCR, positiva) (Fig. 17). La cifra de “menos o igual a 8 días” se basa en que a partir del día 8, tras el comienzo de los síntomas, no se han cultivado virus activos (11). La cifra de “más o igual a 21 días”, también desde el comienzo de los síntomas, se basa en que el 100% de las personas que han estado en contacto con el virus SARS-CoV-19 generan anticuerpos (12).

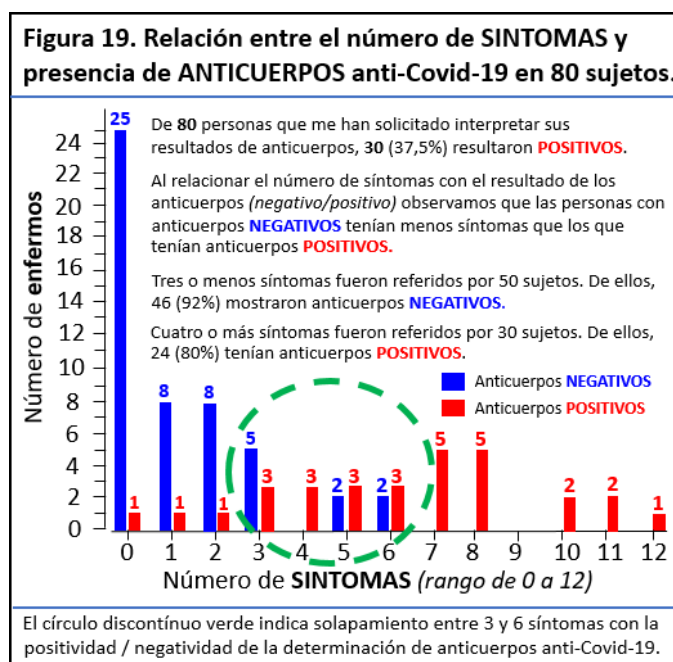


En los meses de marzo a junio de 2020 un total de 80 personas (hombres, 42; edad media, 48 años [rango, entre 3 y 79 años]) me solicitaron interpretar los resultados de sus “anticuerpos” frente a Covid-19. Todos ellos cumplimentaron una encuesta en la que se recogía si habían tenido o no síntomas y si habían tenido o no contacto con algún enfermo diagnosticado de Covid-19 (PCR positiva). Un total de 30 de los 80 sujetos (39%) tuvieron anticuerpos (IgG, 18; e IgM e IgG, 12).

Al relacionar la presencia de síntomas (menos de 4 síntomas *versus* 4 o más síntomas) con la positividad / negatividad de los anticuerpos observamos que 46 de 50 sujetos (92%) con anticuerpos negativos refirieron menos de 4 síntomas y que de las 30 personas con anticuerpos positivos 24 (80% tuvieron 4 o más síntomas (Fig. 18).

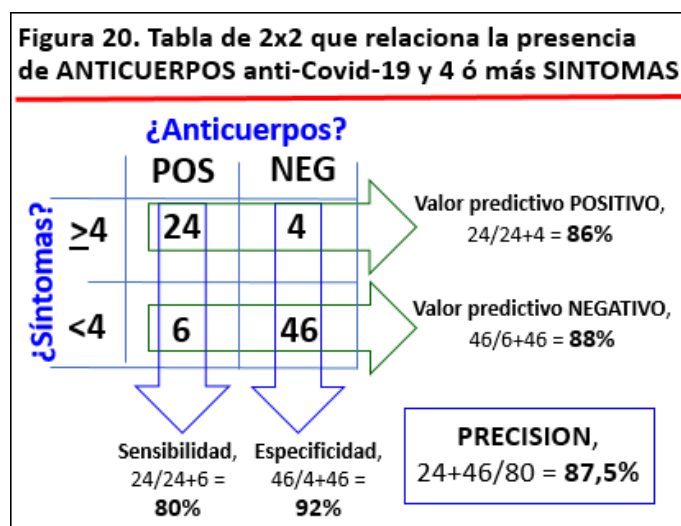


Al pormenorizar la información de esta serie de 80 sujetos vemos que la mayoría de las personas sin anticuerpos tienen 3 o menos síntomas (barras azules) y la mayoría de los sujetos con anticuerpos tienen 5 o más síntomas (Fig. 19).



Sin embargo, 4 sujetos sin anticuerpos refirieron 5 y 6 síntomas, y 6 personas con anticuerpos tuvieron 3 o menos síntomas, de forma que entre 3 y 6 síntomas hubo cierto solapamiento (**Fig. 19**).

La figura 20 recoge la valoración diagnóstica de tener 4 o más síntomas, característicos de Covid-19, aceptando como patrón de oro (“gold standard”) que la presencia de anticuerpos denota enfermedad Covid-19 y que su ausencia significa que no hay infección viral. De este análisis de 80 personas, tener 4 o más síntomas propios de Covid-19 ofrece una probabilidad de tener anticuerpos del 86% (valor predictivo positivo). Por el contrario, tener menos de 4 síntomas ofrece una probabilidad de no tener anticuerpos del 88% (valor predictivo negativo). La precisión global de “tener ≥ 4 síntomas” resultó ser del 87.5%. En suma, de esta experiencia clínica, ciertamente limitada, podemos concluir que tener 4 o más síntomas clínicos se asocia fuertemente con la presencia de anticuerpos anti-Covid-19.

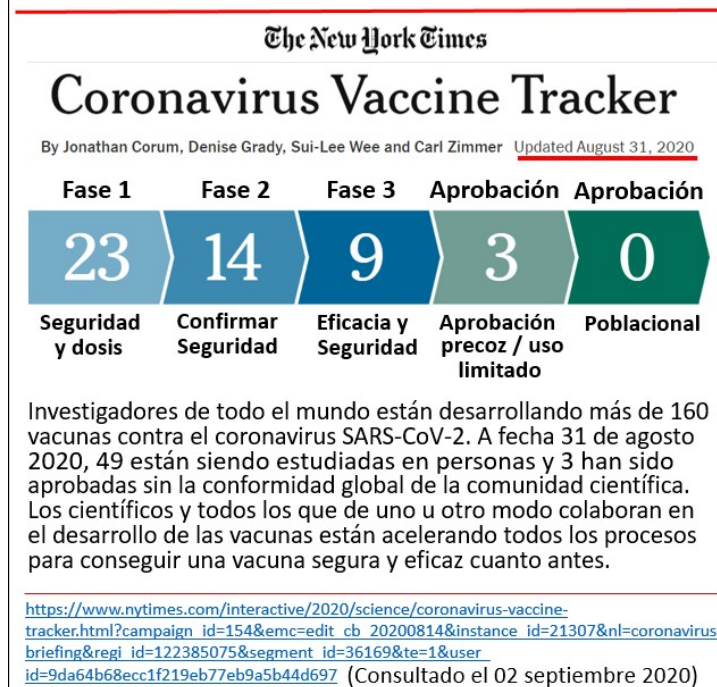


7. LA VACUNA

El **31 de agosto de 2020** se estaban desarrollando contra la COVID-19 cerca de 175 vacunas, de las cuales 49 ya se estaban probando en personas (**23**) (**Fig. 21**). La mayoría (cerca de 100) en fase preclínica (experimentación en ratones o monos para saber si generan alguna respuesta inmunológica). El resto, unas 49 vacunas, se encuentran en distintas fases de desarrollo clínico (**23**) (**Fig. 21**). Tres vacunas han sido aprobadas y se están administrando a grupos seleccionados: Dos en China: Sinovac Biotech y la de CanSino Biologics con la Academia Militar de Ciencias Médicas, y una en Rusia: Sputnik V [Instituto de Investigación Gamaleya]).

Los requerimientos de seguridad y eficacia que debe satisfacer cada vacuna, en cada una de las fases, se resumen en la **Figura 22**). Cada fase está regulada por normas muy estrictas de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Agencia de EE.UU. para la Autorización de Fármacos (FDA) y la OMS. Estas normas y regulaciones son de obligado cumplimiento para la mayoría de los países democráticos

Figura 21. El periódico The New York Times actualiza a diario el “estado actual de la investigación sobre las vacunas anti-Covid19”.



Superar cada fase de la investigación tiene un gran mérito, ya que supone un enorme esfuerzo para cada proyecto de vacuna, sin garantía de éxito final.


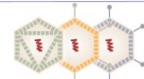


Las preguntas a las que debe responder cada vacuna, en cada fase de la investigación, se concretan en la **Figura 22**. Los permisos para iniciar / proseguir cada fase se conceden por grupos de expertos muy cualificados, que además supervisan la evolución de los proyectos conforme a lo establecido / aprobado.

Figura 22. Fases del desarrollo clínico de una vacuna

FASE I Seguridad: efectos adversos. Eficacia: Respuesta inmunitaria *Menos de 100 individuos sanos (escogidos) Consentimiento informado	FASE II Seguridad: efectos adversos. Eficacia: Respuesta inmunitaria Protección **Varios centenares de diferente edad, sexo, etnia Consentimiento informado	FASE III Seguridad Eficacia: Respuesta inmunitaria Protección ***Miles de individuos con riesgo de contagio Consentimiento informado Estudios censales Epidemiología infección estacionalidad, comorbilidades	APROBACION y LICENCIA FABRICACION DISTRIBUCION INOCULACION
¿efectos adversos? ¿genera inmunidad? (anticuerpos)	¿efectos adversos? ¿genera inmunidad? ¿neutraliza virus?	¿efectos adversos? ¿genera inmunidad? ¿eficacia por edades, estaciones, geografía ...?	

Veamos ahora el fundamento de los distintos tipos de vacunas que pretenden desarrollar una respuesta inmunológica suficiente (Fig. 23). Citamos las vacunas que ya han alcanzado la fase de investigación clínica (ensayos clínicos con personas) (Fig. 24). No comentamos los muchos proyectos de vacuna que están en fase de experimentación animal o en fase de “construcción” en el laboratorio, como la del Prof. Luis Enjuanes del Centro Nacional de

Figura 23. Tipos de vacunas frente al virus SARS-CoV-2

Tipo de vacuna	Fundamento
Genética 	La vacuna contiene uno o más genes del virus que al incorporarse a las células del huésped generan proteínas iguales a las del virus, que el sistema inmunológico no reconoce como propias, y da lugar a una respuesta inmune. Ej.: Vacuna de MODERNA (Fig. 24)
Genética 	La vacuna contiene virus inofensivos o inactivados (<i>adenovirus</i>), en los que se ha introducido o modificado su material genético para producir proteínas del SARS-CoV-2. Ej.: Vacuna de Oxford (Fig. 24)
Proteína(s) del virus 	La vacuna contiene una o varias proteínas del virus, que el sistema inmunológico del huésped no reconoce como propias y da lugar a una respuesta inmunológica. Ej.: Vacuna de Novavax ó Sanofi – GSK (Fig. 24)
Virus SARS-CoV-2 inactivo o debilitado 	El virus no puede producir daño al estar inactivo, y no se puede reproducir, pero el sistema inmunológico del huésped lo reconoce como “sustancia extraña”, y desarrolla una respuesta inmunológica. Ej.: Vacuna de SINOVAC (Fig. 24)

Biotecnología. Esta vacuna utiliza un virus modificado genéticamente para que no sea patógeno, y se parezca lo más posible al SARS-CoV-2 de forma que sus genes provoquen en

Figura 24. Tipos de vacunas, empresas que las están desarrollando y estado actual.

Tipos de vacuna	Empresas	Origen	Fase actual	Expectativas
Genética mRNA  (11)*	moderna  NIH  National Institutes of Health ^{**}	EE.UU	3	Disponible final 2020
	BIONTECH  Pfizer  FOSUNPHARMA	Alemania	1/2	Julio, fase 2/3
	AnGes  大阪大学  TakaRa 	Japón	1	
Virus inactivos a los que se han añadido genes del SARS-CoV-2  (9)	CanSinoBIO 	China	3	Se aplica a militares China
	AstraZeneca  UNIVERSITY OF OXFORD 	Inglaterra	2/3	Disponible octubre 2020
	МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ 	Rusia (Sputnik V)	2	Aprobada en Rusia, antes de fase 3.
Proteína(s) del virus  (12)	NOVAVAX 	EE.UU	2	Octubre, fase 3
	SANOFI  GSK 	Francia		Sept, fase 1
Virus SARS-CoV-2 inactivo o debilitado  (5)	sinovac 	China	3	Julio, fase 3 Brasil Agosto, fase 3 Indonesia

* Número de vacunas en desarrollo clínico; se recogen solamente algunas vacunas. Actualizado a fecha 02 septiembre 2020
 ** Alianzas de tres empresas, al menos: una de investigación (genera la vacuna), una farmacéutica (realiza ensayos clínicos y consigue aprobaciones), y una tercera que produce la vacuna a nivel industrial.

el receptor una síntesis de proteínas idénticas a las del virus, frente a las cuales se producirá la respuesta inmunológica (24).

Todas las diferentes vacunas pretenden por una parte ser SEGURAS (*no causar efectos secundarios importantes*) y por otra parte ser EFICACES. La eficacia se valora en función de la respuesta inmunológica conseguida (*intensidad de la protección y tiempo – duración de esta protección*).

La “intensidad de la protección”, en las fases 1 y 2 de la investigación clínica, se examina determinando los niveles de anticuerpos y la inmunidad celular, en distintos momentos (*“duración” de la protección ofrecida por la vacuna*), tras su administración. En la fase 3 se valora el número de personas que se infectan en el grupo que ha recibido la vacuna y en el grupo de las personas tratadas con la misma vacuna pero sin el componente activo (placebo). Se ha dicho que para aprobar la comercialización de una determinada vacuna se requerirá en primer lugar un nivel de seguridad adecuado y una eficacia de al menos el 50% (*su administración se asocia a la mitad de los infectados en el grupo que recibe la vacuna en comparación con el grupo tratado con la vacuna-placebo*) (25).

Otras preguntas sobre las vacunas.

¿Cuánto tiempo durará la inmunidad?: Desconocemos la duración de la inmunidad humoral (anticuerpos) que suscita el virus SARS-CoV-2, y no sabemos tampoco cuánto durará la protección de las vacunas más desarrolladas. Por tanto, no sabemos con seguridad cuánto dura o durará la “inmunidad” al (a) haber superado la enfermedad, y/o (b) al haber recibido la vacuna. Es posible que si esta protección se limita a meses o a 1-2 años, haya que volver a estimular el sistema inmunológico con nuevas dosis de vacuna.

¿Habrá distintas vacunas para diferentes poblaciones? Es un hecho que el sistema inmunológico de las personas cambia con la edad. Y es posible que haya diferencias sustanciales en la inmunogenicidad de las vacunas. Por eso, es importante que se estén desarrollando diferentes vacunas, que ofrecerán una distinta respuesta inmunológica, tal vez con diferencias en cuanto a la duración o grado de protección. Es posible que haya vacunas más indicadas para niños, adultos, mayores, según la raza, estación del año, o población vulnerable.

¿Atenuación espontánea del coronavirus SARS-CoV-2?: Una hipótesis no desdeñable es que el virus SARS-CoV-2 vaya perdiendo capacidad ofensiva con el tiempo. Esto ya sucedió con el SARS-Cov-1 que causó un 10% de mortalidad en los años 2002-03. Si el virus evoluciona a formas menos agresivas, puede llegar a no ser patógeno para las personas o puede permanecer entre nosotros y causar enfermedad en ciertas épocas del año, como sucede con otros coronavirus (Fig. 1).

¿Tendremos todos vacuna, cuando se apruebe su fabricación industrial? Es muy probable, a pesar de que somos muchos en este planeta (unos 7.600 millones). EE.UU. ha invertido decenas de miles de millones de dólares en muchos acuerdos con empresas de investigación y farmacéuticas para asegurarse la inmediata disponibilidad de la vacuna, una vez aprobada para su distribución. Europa (28 países, 500 millones de personas) ha firmado un acuerdo con la farmacéutica AstraZeneca para comprar 400 millones de dosis. Esta

farmacéutica puede producir hasta 2.000 millones de dosis, en colaboración con el Instituto Serológico de la India (23). En el mes de marzo 2020 hubo una gran escasez de pruebas PCR y en España solo se realizaba esta prueba a quien cumplía unos criterios de ingreso hospitalario. Pocos meses después la disponibilidad de la PCR es absoluta, en muchos países, aunque no en todos.

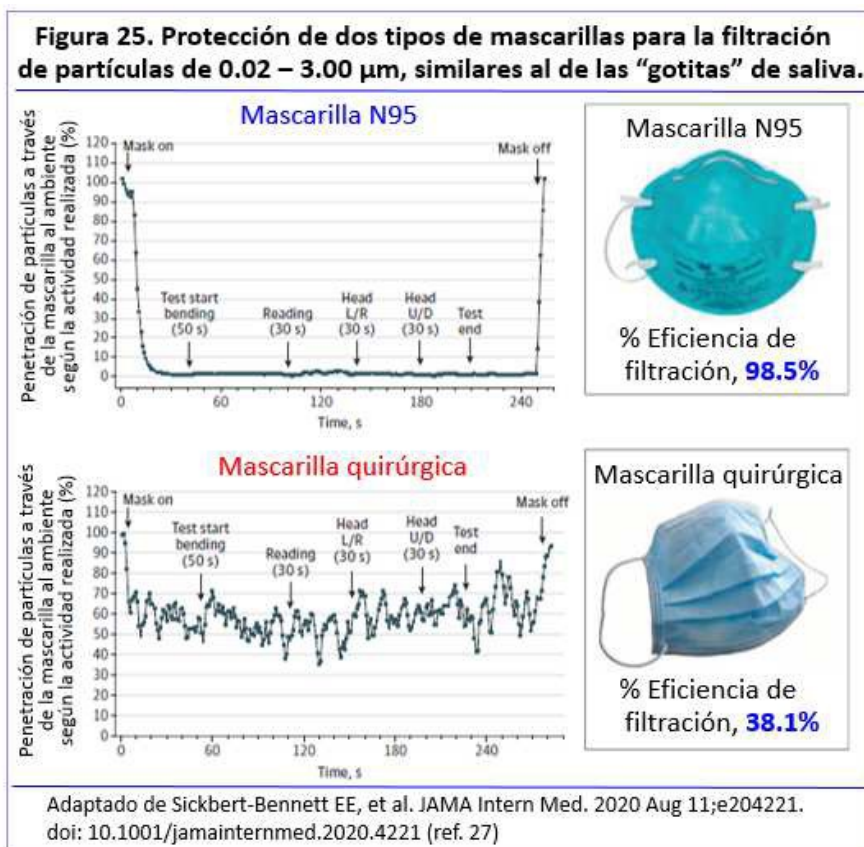
8. PROTECCIONES: MASCARILLA, PANTALLA FACIAL, ... ¿HAY QUE LIMPIAR TODO, TODO, TODO?

La vía de contagio más importante es de persona a persona, a través de las gotitas de saliva que imperceptiblemente expulsamos al hablar, toser, estornudar ... Se ha estimado que para que haya infección se requiere la recepción de unas 1000 partículas virales (pv; al respirar emitimos 20 pv/min; en un discurso, el orador emite 200 pv/min; estornudar o toser 200 millones pv, que pueden permanecer en el aire durante horas, en un espacio cerrado). Por ejemplo, hablar con una persona que puede estar infectada a 2 metros de distancia, durante 45 minutos, es una actividad de “bajo riesgo”. El lector puede consultar la página web del Center for Disease Control (CDC) de EE.UU. para una mayor información sobre las actividades que conllevan un mayor/menor riesgo (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/communication/guidance-list.html?Sort=Date%3A%3Adesc>)

Identificar a las personas que han estado en contacto con sujetos diagnosticados mediante PCR positiva en los días previos, o al menos a los que conviven con esta persona, es esencial para advertirles que pueden estar contagiados y que pueden contagiar a otras personas.

La distancia interpersonal a la hora de hablar y escuchar (1,5 a 2 metros) y la mascarilla facial son dos medidas inexcusables para evitar la propagación del virus. Con más frecuencia de la que sospechamos nos tocamos la boca, nariz y los ojos con nuestras manos. Se ha demostrado que el uso de la mascarilla reduce de forma significativa el número de veces que nos llevamos la mano a la cara (26).

Se ha discutido mucho sobre la eficiencia de filtración de las diferentes mascarillas. La eficiencia de las mascarillas “quirúrgicas” –diseñadas para que el cirujano no contamine al paciente al hablar – es muy inferior a la de las mascarillas N95 (retienen el 95% de partículas inferiores a 3 micras), diseñadas para proteger a los trabajadores industriales de ambientes con elevada polución. En un estudio experimental se ha demostrado que las mascarillas N95 ofrecen una protección muy superior a la de las mascarillas quirúrgicas (27) (Fig. 25), si bien ambos tipos de mascarillas han ofrecido una protección similar a los profesionales sanitarios para prevenir la infección por el virus de la gripe (28).



También hemos aprendido que el virus SARS-CoV-2 penetra a través de las mucosas; por ello se ha recomendado lavarse las manos con frecuencia, cubrirse los ojos con gafas, o bien utilizar pantallas faciales, que reducen en gran medida tocarse la cara y sus mucosas (29) (Fig. 26).

Figura 26. Pantalla facial.

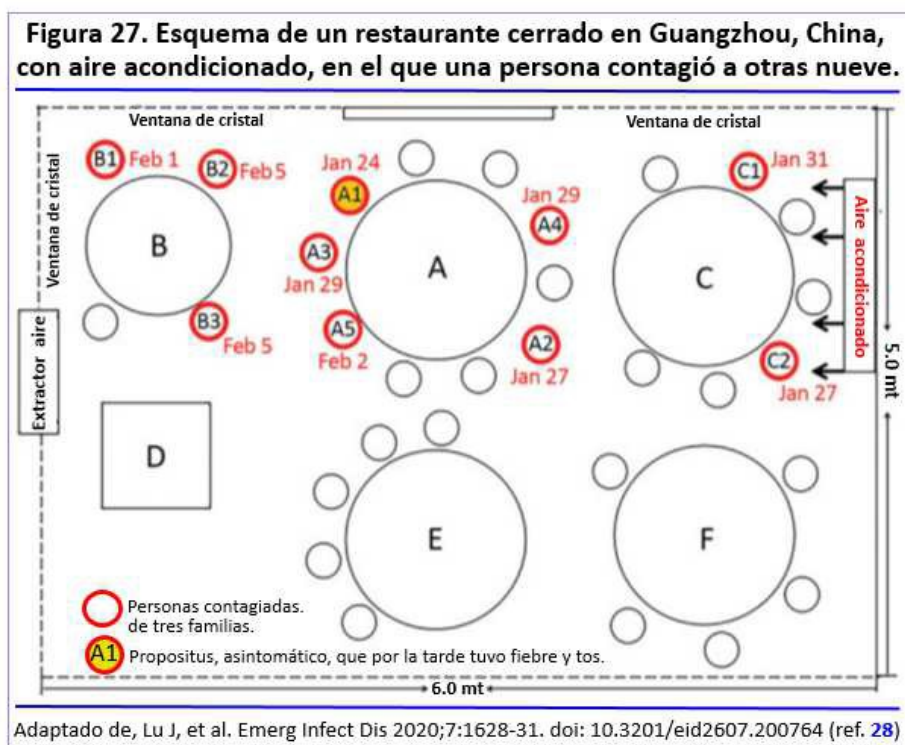


El autor con pantalla facial que protege las mucosas de los ojos, nariz y boca.

No se ha demostrado, con el mayor nivel de evidencia científica, que las mascarillas o pantallas faciales reduzcan la transmisión del virus. Pero tampoco se han publicado estudios caso-control que demuestren la utilidad de los paracaídas ... y nadie viaja por el aire sin paracaídas o artilugios similares ... el método científico no es la única vía de adquisición de conocimientos.

¿Espacios abiertos o cerrados? Esta pregunta no ha sido contestada utilizando el método científico, pero es evidente que la concentración de partículas virales será mayor en un espacio cerrado que cuando el techo que nos cubre es el cielo.

La **Figura 27** ilustra el contagio de 9 personas, a partir de un sujeto asintomático, en un restaurante cerrado de Guangzhou, China, con aire acondicionado (30).

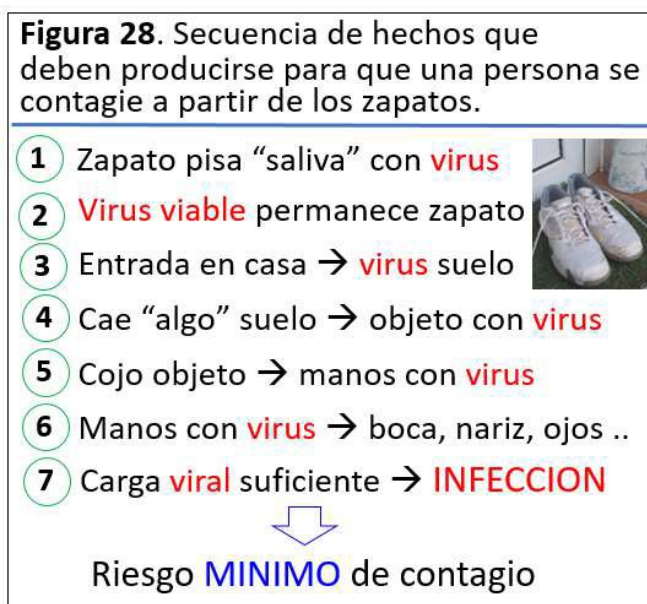


Otro tema muy debatido es el de la limpieza de “bienes, comestibles, superficies, o los zapatos”.

Pensemos en las circunstancias que deben concurrir para que una persona se infecte por estos medios.

Debemos aceptar que la secuencia de circunstancias tal vez sea posible pero es, ciertamente, muy improbable (**Fig. 28**)

¿Debemos limpiar todo, todo, todo? Es indudable que la manivela de una puerta pública, el carrito del supermercado, o algún producto de un establecimiento pueden estar contaminados. Pero debemos saber que el estudio que investigó el tiempo de viabilidad del virus SARS-CoV-2 en distintas superficies (31), ha sido muy criticado porque la “carga viral” experimental que se depositó en las superficies analizadas fue muy superior a los virus (carga viral) que emite una persona infectada, al respirar, estornudar o toser (32).



Es importante centrarnos en las 4 medidas que de verdad interfieren con la transmisión del virus:

- 1.- Evitar espacios cerrados con muchas personas (reuniones, congresos, actos sociales, ...),
- 2.- Distancia presencial (1-2 metros) al hablar con personas,
- 3.- Lavado de manos frecuente, y
- 4.- Mascarilla.

Si dirigimos nuestros esfuerzos (siempre limitados) hacia actividades preventivas que no parecen desempeñar un papel relevante en la transmisión del virus, podemos estar desviando nuestra atención y no centrarnos en las medidas que sí parecen haber demostrado una gran eficacia en la reducción del número de personas infectadas. Esto se ha denominado el “teatro de la higiene” (*hygiene theater*) (33) del que debemos huir. Y tal vez no tanto del teatro al aire libre, con las medidas 1-4 antes enunciadas.

9. LA EVIDENCIA EN MEDICINA. ¿QUÉ ES VERDAD Y QUÉ NO LO ES?

Para responder bien a esta pregunta debemos considerar varias premisas. La Medicina no es una ciencia exacta. El conocimiento se genera a partir de investigaciones que se realizan en laboratorios, consultas, hospitales que, por definición, atienden a un conjunto de personas limitado, de no todas las edades, razas, áreas geográficas, etc. Los datos de las investigaciones son interpretados por personas, que tienen intereses diversos. La diseminación de los resultados suele realizarse a través de publicaciones biomédicas, tras una revisión por expertos de cada área del conocimiento / especialidad, que también tienen intereses propios (expertos y editores de revistas). Los hallazgos y aportaciones relevantes suelen ser verificados por otras investigaciones, que no siempre llegan a las mismas

conclusiones ... y con frecuencia se requieren nuevos estudios para intentar responder a las preguntas planteadas.

El rigor científico en estos meses de pandemia ha estado muy comprometido por diversos factores: población afectada en más de 190 países, abrumadora morbilidad y mortalidad que demandaba soluciones urgentes, crisis económica de dimensión planetaria, etc.

La URGENCIA para disponer de fármacos efectivos contra la Covid-19 ha motivado la elaboración de publicaciones apresuradas, tal vez poco elaboradas, sin el rigor suficiente y habitual de las investigaciones biomédicas. Estas prisas, en ocasiones, han dado lugar a investigaciones de muy baja calidad, con errores metodológicos, que han ofrecido datos confusos, poco fiables. También debemos aceptar que los ensayos –todas las investigaciones– tienen “limitaciones”, entre otras razones porque ningún estudio en humanos puede abarcar todos los continentes, todos los estratos de edad, razas, niveles socioeconómicos, ... y las respuestas siempre son “parciales ó limitadas a esa población del estudio”.

Un ejemplo ilustrativo es la historia del fármaco remdesevir. Este fármaco antiviral (empresa Gilead) ha sido estudiado en tres ensayos clínicos muy difundidos. Parece que tiene cierta utilidad para disminuir la estancia hospitalaria de los pacientes con Covid-19, el porcentaje de ingresos en las UCI y la mortalidad. Tras un análisis detallado de los tres estudios, no sabemos con precisión (34): (a) la población que más se puede beneficiar de su administración, (b) la duración más adecuada del tratamiento, (c) su eficacia cuando se administra con / sin dexametasona / corticoides. Los tres ensayos con remdesevir se realizaron antes de que se conocieran los resultados del estudio RECOVERY (*la administración de dexametasona se asoció a una reducción de la mortalidad en pacientes Covid-19 graves, pero no en los enfermos que no requirieron oxígeno suplementario*) (35).

“La infoxicación es un fenómeno consustancial a nuestro tiempo”, ha dicho Eva Méndez, presidenta de la Open Science Policy Platform de la Comisión Europea. “Creo en el rigor de la ciencia y en la capacidad del sistema científico de corregirse y de que la comunidad dirima lo que es válido”, y ha añadido “En estos tiempos, el parámetro tiene que seguir siendo la excelencia” (36).

Un análisis de la calidad de los estudios registrados en el portal ClinicalTrials.gov (*portal en el que se debe registrar cualquier ensayo cuyos resultados se pretendan publicar en una revista de prestigio*) reveló que tan solo el 29% podrían alcanzar un grado de evidencia 2/5 según la escala de Oxford (siendo 1 el grado mayor y 5 el menor grado de evidencia) (37). Tan solo el 29% de los ensayos tenían estas dos características de bondad metodológica: (a) el grupo experimental se comparaba con un grupo control tratado con placebo, y (b) el desarrollo del estudio era “doble ciego” (*tanto el paciente como el evaluador de los resultados desconocen si a cada sujeto se le administra el fármaco en estudio o placebo*) (37).

Para conseguir la mejor evidencia, la Medicina Clínica se ha dotado de instrumentos para graduar las recomendaciones de los expertos (generalmente grupos de expertos que redactan guías de práctica clínica) (Fig. 29) (38). Estas “recomendaciones” acerca de lo que se debe hacer y no hacer se basan en estudios clínicos, no siempre concordantes, que

pueden tener metodologías muy diversas y cuya información (*evidencia*) se puede graduar en tres niveles (A, B y C) (Fig. 29).

Figura 29. Medicina Clínica: Recomendaciones y niveles de evidencia.

Recomendación	Definición	¿Qué debe hacerse?
1	Evidencia y/ó acuerdo general de que un determinado tratamiento o proceder es beneficioso, útil, efectivo.	Está indicado / recomendado
2	Evidencia discordante y/ó divergente sobre su utilidad/eficacia.	
2a	La mayoría de la evidencia/opinión está a favor de su utilidad/eficacia.	Debe considerarse
2b	No está bien tan bien establecida su utilidad/eficacia.	Puede considerarse
3	Evidencia ó acuerdo general de que un determinado tratamiento o proceder no es beneficioso/efectivo, y en algunos Casos puede hacer daño (ser perjudicial).	NO se recomienda

Nivel de Evidencia	Definición
A	Información derivada de varios estudios clínicos, randomizados, ó meta análisis.
B	Información derivada de un solo estudio clínico, randomizado, ó de estudios extensos no randomizados.
C	Información derivada de consensos de expertos, registros, estudios retrospectivos, ó pequeños estudios.

Adaptado, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2020;41:111-88. (ref. 38)

Un ejemplo ilustrativo se recoge en la figura 30. Podemos graduar la “evidencia” de las recomendaciones ofrecidas por un consenso de expertos para el tratamiento farmacológico de pacientes con colesterol elevado, según los estudios hoy disponibles (Fig. 30) (38).

Los investigadores clínicos disponen de muchas guías para realizar su actividad investigadora con el esmero y detalle pretendidos (39).

Figura 30. Recomendaciones para reducir las lipoproteínas de baja densidad (colesterol “malo”, LDL) con fármacos.

Recomendación	Clase	Nivel
Se recomienda prescribir una estatina de elevada potencia hasta su nivel máximo tolerado para conseguir el objetivo pretendido de acuerdo con el riesgo vascular de cada sujeto.	1	A
Si el objetivo de colesterol LDL no se consigue con la dosis máxima de estatina, se recomienda añadir ezetimibe.	1	B
Si una estatina no es tolerada (incluso tras un segundo intento) debe considerarse ezetimibe como segunda opción.	2a	C
Si una estatina no es tolerada (incluso tras un segundo intento) puede considerarse ezetimibe con un inhibidor de PCSK9.	2b	C
En pacientes con hipercolesterolemia familiar y enfermedad vascular aterosclerótica o con un factor de riesgo mayor, si no consiguen el objetivo de LDL, a pesar de dosis máxima de estatina y ezetimibe, se recomienda añadir un inhibidor de PCSK9.	1	C

Adaptado de, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2020;41:111-88. (ref. 38)

Naturalmente, estos esfuerzos y sus consecuciones son muy dependientes de los recursos humanos y económicos disponibles, que casi nunca son los óptimos, ni siquiera en las circunstancias tan delicadas en las que estamos.

En nuestro entorno, la Directora del Instituto de Salud Carlos III ha dicho: *“El médico que investiga lo hace en su tiempo libre; es heroico, pero insostenible”* (40).

Para hacernos una idea del esfuerzo investigador que está realizando la comunidad biomédica mundial, considere el lector esta cifra: en los 57 días comprendidos entre el 5 de julio y 31 de agosto 2020 se han publicado en PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>; el buscador de publicaciones biomédicas más utilizado en el mundo) 315 publicaciones cada día, es decir más de 9.000 estudios cada mes (41).

10. Y AHORA QUÉ ... ¿CÓMO NOS PREPARAMOS PARA EL OTOÑO? (con la colaboración de Pilar Pavía, Psicóloga)

Prepararse supone adoptar las medidas necesarias ante el advenimiento de un hecho o circunstancia. Y tenemos que aceptar que no sabemos muchas cosas con respecto a este nuevo coronavirus SARS-CoV-2. Parece lógico pensar que este virus puede comportarse como otros coronavirus; pero es único, diferente, y puede tener características singulares.

El futuro depende de muchos elementos que desconocemos hoy y que incluyen, entre otros, la duración de nuestra inmunidad frente al virus, cómo afecta la estacionalidad a su diseminación, y las medidas y actuaciones adoptadas por los gobiernos y por las personas (42) (Fig. 31).

Figura 31. Algunos elementos que pueden influir en la evolución de la pandemia Covid-19.

1.- Dependientes del VIRUS.

- Capacidad de mutar y aparición de cepas +/- patógenas.
- Estacionalidad.

2.- Dependientes de las PERSONAS.

- Duración de la inmunidad.
- Respuesta ante las vacunas.
- Cumplimiento de las medidas de protección.

3.- Dependientes de los GOBIERNOS.

- Asesoramiento por experto pluridisciplinares.
- Información poblacional y pedagogía.
- Coordinación entre Administraciones.
- Asignación de recursos suficientes.

Desde el punto de vista psicológico son momentos difíciles, muy difíciles. Esta enfermedad ha afectado a más 25 millones de personas y ha causado más de 850.000 fallecidos, afectando de forma predominante a los mayores.

Todos los que habitamos este planeta sin luz, de uno u otro modo, nos hemos visto afectados. Y esta situación, según edades, nos genera a todos emociones y conductas muy dispares (*miedo, ira, desconcierto, huida, crítica, hartazgo, desesperanza, incertidumbre, ...*). Todo país, ciudad o comunidad afectada por la pandemia tiene algo en común: incertidumbre.

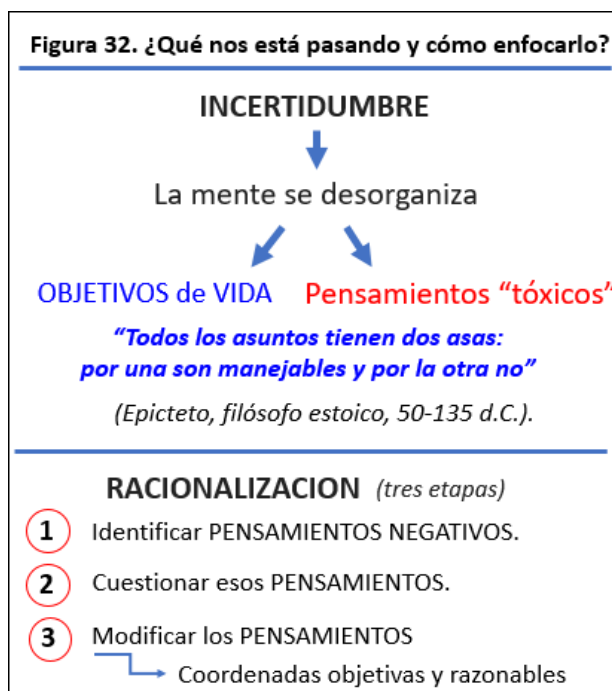
La **INCERTIDUMBRE** lleva implícita la idea de no saber ... no podemos controlar lo que nos está sucediendo. La incertidumbre puede desorganizar la mente y generar pensamientos tóxicos (**Fig. 32**). Desarrollamos reacciones de temor, miedo, ansiedad, depresión, fobias ...

También se producen problemas de convivencia, recriminaciones, críticas, rumiaciones, y sobre todo, aislamiento por la tensión no liberada y acumulada día a día, con las malas noticias, contagios, fallecidos, etc.

Los humanos podemos desarrollar un estrés sano ("*eutrés*") que nos hace reaccionar bien ante una amenaza real; respondemos con la serenidad necesaria y adoptamos decisiones organizadas ante el peligro (distancia, mascarilla, lavado de manos, ...). Pero hay otro estrés nocivo ("*distrés*") que se produce cuando nos sentimos constantemente amenazados, con reacciones de alarma, bloqueo, huida, temores extremos, ...

Un patrón de alarma, mantenido en el tiempo, puede dañar nuestra salud y bienestar (enfermedades). Lo primero que una persona transmite es lo que vive. Y nosotros, y nuestro entorno más cercano, es el más expuesto a nuestra forma de enfrentar y vivir esta situación tan difícil.

Pero esta pandemia, y su incertidumbre asociada, también nos ofrece la oportunidad de detenernos y plantearnos otros **OBJETIVOS de vida**, quizás más saludables (**Fig. 32**). Ante la ansiedad podemos implementar conductas y pensamientos alternativos que nos ayuden a liberar tensión: relajación, respiración diafragmática, *mindfulness*, actividad física, y otras ocupaciones gratificantes.



Una misma realidad puede ser percibida, interpretada, sentida, de formas muy diferentes. *"Todos los asuntos tienen dos asas: por una son manejables y por la otra no"* (Epicteto, filósofo estoico, 56-135 d.C.). En definitiva, debemos emprender una campaña contra el negativismo.

Vivimos tiempos y momentos "líquidos"; todo pasa rápidamente. Y la pandemia nos obliga a detenernos. La tensión personal y ambiental se propaga, sin darnos cuenta. Y los demás (*pareja, hijos, amigos, familia, entorno, ...*) absorben esa tensión como una esponja que choca y se fusiona con la tensión de cada uno. Es así como va creciendo y aumentando. Por eso, antes de que la tensión se convierta en "tóxica", es bueno controlarla. Cada uno escribe su propia historia; no debemos consentir que nuestra mente se infecte por el virus, con pensamientos ansiosos y de temor constante, que los humanos transmitimos a los demás humanos.

La **RACIONALIZACION** es un mecanismo de defensa que trata de ofrecer una explicación lógica a lo que nos está sucediendo y cómo nos afecta (**Fig. 32**). Podemos parar la "escalada" de pensamientos tóxicos, emociones y conductas, con tres medidas sencillas, racionales.

Primero: Identificar los PENSAMIENTOS NEGATIVOS que estamos teniendo ... y rumiando.

Segundo: Cuestionar estos pensamientos; ponerlos en duda.

¿Es verdad lo que temo? ¿Hay otra interpretación posible a esta situación? ¿Existen otras posibilidades más razonables respaldadas por hechos y evidencias? ¿Qué haría ante esta

situación un observador externo? ¿Qué es lo peor que puede suceder y qué probabilidades hay de que esto ocurra?

Tercero: Modificar los pensamientos para conducirlos a unas coordenadas objetivas. El problema NO son los pensamientos preocupantes y negativos, que siempre surgen, sino dejarnos arrastrar por ellos. *“Los barcos no se hunden por el agua que les rodea; se hunden por el agua que entra en ellos. No permitas que lo que sucede a tu alrededor se meta dentro de tí y te hunda”.*

La pandemia puede ser una oportunidad para crecer, para ver otros horizontes. Nos podemos sentir vulnerables, pero también fuertes. ¿Cambiamos hábitos, prioridades, estilos de vida, o seguimos igual pero con MIEDO? **Si cambiamos la forma de ver las cosas, las cosas que vemos cambian de forma.**

Y podemos hacernos más humanos; *“no importa lo que de nosotros hayan hecho, sino lo que nosotros hagamos de lo que de nosotros hayan hecho”* (Jean-Paul Sartre). Los científicos, especialmente los del área biomédica, tenemos el privilegio de comprender mejor que muchos lo que está sucediendo. Este privilegio debe corresponderse con el deber de informar y de acompañar a quienes caminan a nuestro lado para ofrecerles nuestra mejor luz en estas tinieblas.

En suma, **¿cómo afrontar el otoño 2020?** Como alguien ha dicho

“Esperando lo mejor y preparándonos para lo peor.
Sin anticipaciones negativas, ni un optimismo poco realista.
Ocupándonos día a día de cuidarnos y de estar bien.
Con la tranquilidad de estar haciendo lo que hay que hacer.
Contentos de estar juntos.
Agradecidos de estar sanos.
Así estamos.
No sé cuándo volveremos; sin duda, cuando podamos.
Y mientras tanto, seguimos en contacto”.

AGRADECIMIENTOS

El Prof. Antonio González González me propuso impartir la conferencia a la Real Academia de Doctores de España el 1 julio 2020. El Prof. José Antonio Rodríguez Montes me invitó a trasladar a unas páginas lo dicho en la conferencia. El Prof. Antonio Bascones Martínez, a quien he conocido en el encuentro virtual de julio 2020, ha estimulado esta contribución y me ha hecho sentirme muy valorado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Luis Enjuanes. <http://www.telemadrid.es/programas/madrid-directo-om/Luis-Enjuanes-vacuna-coronavirus-9-2247765224--20200707083234.html> consultado el 28 de julio 2020.
- 2.- José María Micó. Conferencia del 20 marzo 2020. <https://www.youtube.com/watch?v=4rjyRBw8294>; consultado el 28 de julio 2020.
- 3.- Berlin DA, Gulick RM, Martínez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020, may 15; DOI: 10.1056/NEJMcp2009575.
- 4.- Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, Álvarez-Sala R, Monserrat-Villatoro J, Quintana M, et al. A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe. *J Clin Med*, 2020 Jun 4;9(6):1733. doi: 10.3390/jcm9061733.
- 5.- Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. 2020;142:184-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
- 6.- Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Jun;26(6):767-72. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.012.
- 7.- Razanamahery J, Soumagne T, Humbert S, Brunel AS, Lepiller Q, Daguindau E, et al. Does type of immunosuppression influence the course of Covid-19 infection? Does type of immunosuppression influence the course of Covid-19 infection? *J Infect*. 2020 Jun 3:S0163-4453(20)30351-0. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.075.
- 8.- Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Qeadrelli VS, Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis* 2020;79:667-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217424.
- 9.- Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020 Jun 8. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
- 10.- Buja LM, Wolf DA, Zhao B, Akkanti B, McDonald M, Lelenwa L, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc Pathol* Sep-Oct 2020;48:107233. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107233.
- 11.- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;581:465-9; doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x.
- 12.- Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020;26:845-8. doi: 10.1038/s41591-020-0897-1
- 13.- Ganji A, Farahani I, Khansarinejad B, Ghazavi A, Mosayebi G. Increased expression of CD8 marker on T-cells in COVID-19 patients. *Blood Cells Mol Dis*. 2020

Jul;83:102437.doi: 10.1016/j.bcnd.2020.102437.

- 14.- Cookson C, Gross A, Bott I. T-cells: the missing link in coronavirus immunity. https://www.ft.com/content/5cf2ee49-df7a-4990-b337-860cf7737b2f?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=ee7411295c-briefing-dy-20200731&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-ee7411295c-45475114. Consultado el 01.08.2020.
- 15.- Wu F, Liu M, Wang A, Lu L, Wang Q, Gu C, et al. Evaluating the association of clinical characteristics with neutralizing antibody levels in patients who have recovered from mild COVID-19 in Shanghai, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Aug 18. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4616.
- 16.- Citado en Nature briefing (<https://www.nature.com/articles/d41586-020-02292-7>). Consultado el 02.08.2020.
- 17.- Sethuraman S, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;323(22):2249-2251. doi:10.1001/jama.2020.8259.
- 18.- Patrick DM, Petric M, Skowronski DM, Guasparini R, Booth TF, Kraiden M, et al. An outbreak of human coronavirus OC43 infection and serological cross-reactivity with SARS coronavirus. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2006;17:330-6. doi: 10.1155/2006/152612.
- 19.- Ulhaq ZS, Soraya GV, Fauziah FA. Recurrent positive SARS-CoV-2 RNA tests in recovered and discharged patients. *Rev Clin Esp* 2020. doi: 10.1016/j.rce.2020.06.012
- 20.- Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Philips S, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jun 25;6(6):CD013652. doi: 10.1002/14651858.CD013652.
- 21.- Weinstein MC, Freedberg KA, Hyle EP, Paltiel AD. Waiting for certainty on Covid-19 antibody test – At what cost? *N Engl J Med* 2020;383:e37. doi: 10.1056/NEJMp2017739.
- 22.- Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020;71:778-85. doi: 10.1093/cid/ciaa310.
- 23.- Corum J, Grady D, Wee S-L, Zimmer C. Coronavirus vaccine tracker. *The New York Times.* https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html?campaign_id=154&emc=edit_cb_20200814&instance_id=21307&nl=coronavirus-briefing®i_id=122385075&segment_id=36169&te=1&user_id=9da64b68ecc1f219eb77eb9a5b44d697 Consultado el 17 agosto 2020.
- 24.- Diario ABC. Coronavirus: Los candidatos a vacuna que se están investigando en España. https://www.abc.es/ciencia/abci-coronavirus-candidatos-vacuna-estan-investigando-espana-202005092309_noticia.html Consultado el 18 agosto 2020.
- 25.- Fauci A. Bloomberg. <https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-08-05/fauci-says-fast-development-of-vaccines-doesn-t-threaten-safety> Consultado el 16 agosto 2020.

- 26.- Ellis R. Fauci suggests wearing goggles for full protection. https://www.medscape.com/viewarticle/935125?nlid=136738_2049&src=WNL_mdplsnews_20_0807_mscpedit_imed&uac=281951PV&spon=18&impID=2495897&faf=1 Consultado el 18 agosto 2020.
- 27.- Sickbert-Bennett EE, Samet JM, Clapp PW, Chen H, Berntsen J, Zeman KL, et al. Filtration Efficiency of Hospital Face Mask Alternatives Available for Use During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Intern Med.* 2020 Aug 11;e204221. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4221.
- 28.- Radonovich LJ, Simberkoff MS, Bessesen MT, et al. N95 respirators vs medical masks for preventing influenza among health care health care personnel: a randomized clinical trial. 2019;322:824-833. doi: 10.1001/jama.2019.11645.
- 29.- Chen Y-J, Qin G, Chen J, Xu J-L, Feng D-Y, Wu XY, Li X. Comparison of face-touching behaviors before and during the coronavirus disease 2019 pandemic. *JAMA Network Open.* 2020;3(7):e2016924. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.16924
- 30.- Lu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, Lai Z, et al. COVID-19 Outbreak associated with air conditioning in restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;7:1628-31. doi: 10.3201/eid2607.200764.
- 31.- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382:1564-67. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
- 32.- Riediker M, Tsai DG-H. Estimation of viral aerosol emissions from simulated individuals with asymptomatic to moderate coronavirus disease 2019. *JAMA Intern Med.* 2020 Aug 18. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4616.
- 33.- Thompson D. Hygiene theater is a huge waste of time. *The Atlantic.* Julio 27, 2020. https://www.theatlantic.com/ideas/archive/2020/07/scourge-hygiene-theater/614599/?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=93aa94e744-briefing-dy-20200729&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-93aa94e744-45475114 Consultado el 20 agosto 2020.
- 34.- McCreary EK, Angus DC. Efficacy of remdesivir in COVID-19. *JAMA* 2020 Aug 21. doi: 10.1001/jama.2020.16337. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med.* Published online July 17, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2021436
- 35.- Salas J. Sepultados bajo la mayor avalancha de estudios científicos. <https://elpais.com/ciencia/2020-05-04/sepultados-bajo-la-mayor-avalancha-de-estudios-cientificos.html> Consultado, 5 mayo 2020.
- 36.- OCEBM Levels of Evidence Working Group. OCEBM levels of evidence. Published May 1, 2016. Accessed April 9, 2020. <https://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
- 37.- The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

- 38.- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, / Peter C. Go/ tzschee / Jan P. Vandembroucke, en nombre de la Iniciativa STROBE. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. Gac Sanit 2008;22:144-50. doi: 10.1157/13119325
- 39.- Yotti R. Diario Médico 16 julio 2020. "El médico que investiga lo hace en su tiempo libre; es heroico, pero insostenible"
<https://www.facebook.com/comunidadmielomamultiple/photos/entrevista-a-raquel-yotti-directora-del-instituto-de-salud-carlos-iii-el-médico-q/2029761330414134/>
Consultado, 26 agosto 2020.
- 40.- García Puig J. Al escribir Covid19 en PubMed la cifra de publicaciones referida por el Dr. José María Micó el 5 de julio 2020 fue de 27.752 (<https://youtu.be/eBoh7gwln4>), y el 30 de agosto de 2020 esta cifra es de 45.427. PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- 41.- Scudellari M. The pandemic's future. Nature 2020;584:22-5.
<https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-020-02278-5/d41586-020-02278-5.pdf>; consultado el 31 de agosto 2020.