

# Camino convergentes: conectando comunidad, iniciativas estudiantiles y un proyecto de revisión sistemática en la pandemia de COVID-19

## Converging pathways: connecting community, student initiatives, and a systematic review project in COVID-19 pandemic

Tatiane Bomfim Ribeiro<sup>1</sup> ; Paula Camila Ramírez<sup>2</sup> ; Daniele Maria Pelissari<sup>1</sup> ; Adriano Tito Souza Vieira<sup>1,3</sup> ; Luís Ricardo Santos de Melo<sup>1,4</sup> ; Gustavo Pereira Persch<sup>1,5</sup> ; João Guilherme Campêlo Brandim de Sá Lopes<sup>1,6</sup> ; Rafael de Sousa Alves<sup>1,7</sup> ; Gustavo Alves Rizzo<sup>1,7</sup> ; Elisama Adorno Brito<sup>1,8</sup> ; Thiago Santos Evangelista<sup>1,9</sup> ; Rachel Campos Ornelas<sup>1,10</sup> ; Aída Rita Tedesco e Silva<sup>1,11</sup> ; Andrea Pires Daneris<sup>1,12</sup> ; Larissa Ferraz Mota<sup>1,13</sup> ; Jade Bento de Moura<sup>1,13</sup> ; Júlia dos Santos França<sup>1,14</sup> ; Pedro Nascimento Martins<sup>1,15</sup> ; Poliana Espindula da Silva<sup>1,16</sup> ; Karen Kariny Gomes<sup>1,7</sup> ; Thaís Pinheiro da Costa<sup>1,14</sup> ; Fredi Alexander Diaz-Quijano<sup>1\*</sup> 

\*tatianeribeiro6@gmail.com

**Forma de citar:** Bomfim Ribeiro TB; Ramírez PC; Pelissari DM; Tito Sousa Viera A; Santos de Melo LR; Pereira Persch G; Campêlo Brandim de Sá Lopes JG; et al. Caminos convergentes: conectando comunidad, iniciativas estudiantiles y un proyecto de revisión sistemática en la pandemia de COVID-19. Salud UIS. 2024; 56: e24027. doi: <https://doi.org/10.18273/saluduis.56.e:24027> 

<sup>1</sup> Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

<sup>2</sup> Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

<sup>3</sup> Universidade do Estado da Bahia, Bahia, Brasil.

<sup>4</sup> Universidade Federal de Sergipe, Sergipe, Brasil.

<sup>5</sup> Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

<sup>6</sup> Universidade Estadual do Piauí, Piauí, Brasil.

<sup>7</sup> Universidade Paulista. São Paulo, Brasil.

<sup>8</sup> Universidade Federal da Bahia. Bahia, Brasil.

<sup>9</sup> Universidade Federal de Lavras. Minas Gerais, Brasil.

<sup>10</sup> Hospital Márcio Cunha – Fundação São Francisco Xavier, Minas Gerais, Brasil.

<sup>11</sup> Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Brasil.

<sup>12</sup> Universidade Federal de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.

<sup>13</sup> Hospital Santa Marcelina, São Paulo, Brasil.

<sup>14</sup> Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

<sup>15</sup> Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

<sup>16</sup> Universidade Nove de Julho, São Paulo, Brasil.

## Resumen

**Introducción:** al inicio del 2020, cuando inició la pandemia de COVID-19, estudios in vitro y en animales mostraron resultados preliminares positivos en medicamentos reposicionados. Los profesionales de salud tuvieron que evaluar críticamente la vasta y emergente literatura con un enfoque basado en la evidencia para adoptar las mejores prácticas clínicas. El objetivo de este artículo fue describir y reflexionar sobre la integración de un proyecto de meta investigación con un programa de divulgación universitaria para promover la lectura crítica de estudios científicos sobre la COVID-19 entre estudiantes universitarios. **Objetivo:** describir y reflexionar sobre la integración de una metainvestigación con un programa de extensión universitaria para la promoción de la lectura crítica de estudios científicos sobre COVID-19 entre estudiantes de pregrado. El objetivo de la metainvestigación fue mapear las evidencias y estimar las prevalencias de sesgos en estudios comparativos que evalúan fármacos reposicionados para el tratamiento de COVID-19. **Metodología:** integramos un entrenamiento online sobre evaluación crítica de la literatura con un proyecto de revisión sistemática. Se realizaron búsquedas con la palabra “COVID-19” y términos relacionados con la reutilización de fármacos en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library y LILACS hasta el 10 de enero de 2022. Dos investigadores independientes revisaron los títulos y resúmenes y se extrajeron todos los datos de los estudios comparativos, incluido el riesgo de sesgo. **Resultados:** un total de 171 estudiantes de Brasil se inscribieron en el curso de evaluación crítica en línea. De estos, 24 fueron invitados a colaborar con la metainvestigación, después de un entrenamiento robusto en evaluación crítica de la evidencia. Durante la pandemia de COVID-19 (2020 y 2021), se identificaron 30 896 referencias que evaluaban la reutilización de fármacos y 6246 artículos fueron incluidos. Nuestros datos preliminares mostraron 146 ensayos clínicos con la palabra “randomized”, y 146 estudios de cohorte identificados con la palabra “cohort” en título o resumen. **Conclusiones:** durante la emergencia sanitaria, hubo un volumen importante de artículos sobre intervenciones para la COVID-19. Nuestros resultados preliminares sugieren que menos del 5 % de estos estudios fueron longitudinales comparativos, lo que indica que la mayoría de los artículos representan un desafío para ser evaluados críticamente, con un probable bajo nivel de evidencia para la toma de decisiones clínicas. Nuestra actividad de extensión puso de manifiesto el interés de los estudiantes de salud, por desarrollar habilidades de revisión crítica de artículos científicos. Así, la experiencia de integrar la actividad de extensión universitaria con la investigación permite la conexión de la comunidad con la generación de conocimiento.

**Palabras clave:** COVID-19; Tratamiento farmacológico de COVID-19; Revisión sistemática; Sesgo; Ensayo clínico controlado aleatorio; Estudios observacionales.

## Abstract

**Introduction:** In early January 2020, when the COVID-19 pandemic broke out, in vitro and animal studies showed preliminary positive results for repurposing drugs. Healthcare professionals had to critically assess the vast and emerging literature with an evidence-based approach to best clinical practices. **Objective:** To describe and reflect on the integration of a meta-research with a university extension program to promote critical reading of COVID-19 scientific studies among undergraduates. The meta-research aims to map the evidence and to estimate the prevalence of biases in comparative studies evaluating repurposing drugs for the treatment of COVID-19 during the pandemic. **Methods:** We integrated an online training on literature critical appraisal with a systematic review of methods. We searched for “COVID-19” and repurposed drug-related terms in MEDLINE, Embase, Cochrane Library, and LILACS by January 10<sup>th</sup>, 2022. Two independent researchers reviewed titles and abstracts and comparative studies had data fully extracted, including risk-of-bias. **Results:** A total of 171 students in Brazil signed into the online critical appraisal course. Of those, 24 were invited to collaborate with the meta-research, after robust evidence critical appraisal training. During the COVID-19 pandemic (2020-2021), 30.896 references assessed repurposing drug were identified and 6.246 papers were included. Our preliminary data showed 146 randomized controlled trials (RCT) with the word “randomized” in the title and 146 cohort studies identified by the word “cohort” in the title or abstract. **Conclusions:** the health emergency, there was an important volume of articles on interventions for COVID-19. Our preliminary results suggest that less than 5% of these studies were comparative longitudinal studies, being that most of the pertinent articles represent a challenge to be critically assessed, and probably have low level of evidence for clinical decision making. Our extension activity highlighted the interests of undergraduate healthcare students in developing skills on critical review of scientific articles. Thus, the experience of integrating university extension activity with research allows linking the community with knowledge generation.

**Keywords:** COVID-19; COVID-19 Drug therapy; Systematic review; Bias; Randomized controlled trial; Observational study.

## Introducción

Durante la pandemia de COVID-19, los profesionales de salud enfrentaron una situación desafiante, pues tuvieron que tomar decisiones clínicas relacionadas con el cuidado de los pacientes frente a una enfermedad nueva y altamente virulenta. La evidencia de posibles tratamientos para COVID-19 surgió al inicio de la pandemia, en enero del 2020<sup>1</sup>. Estudios *in vitro* y en animales mostraron resultados preliminares positivos para el reposicionamiento de medicamentos que ya estaban en el mercado para otras indicaciones, como ivermectina, hidroxiclороquina y doxiciclina<sup>2,3</sup>. Estos tratamientos, aún sin comprobación científica, rápidamente ganaron espacio en los medios<sup>4</sup> y los profesionales de salud tuvieron que evaluar críticamente la literatura emergente con un abordaje basado en evidencias para adoptar las mejores prácticas clínicas.

Al inicio de los años 1990, la medicina basada en la evidencia (MBE) fue introducida como un abordaje innovador para la práctica y educación médica. David Sackett definió a la MBE como “el uso consciente, explícito y con criterio de las mejores evidencias disponibles en la toma de decisiones sobre el cuidado del paciente, en conjunto con la experiencia del médico y las preferencias del paciente”<sup>5</sup>. En aquella época, esto motivó cambios en el currículo médico, esas adecuaciones fueron progresivas y aún están en curso en países de baja y mediana renta<sup>6,7</sup> y hasta en algunos países de alta renta. Muchas veces, los cursos de salud de pregrado (médicos y no médicos) no ofrecen MBE en sus currículos. La enseñanza de la MBE incluye abordajes innovadores, como el aprendizaje basada en problemas, del inglés, *Problem-based Learning* (PBL)<sup>8</sup>, estos abordajes varían en términos de intervenciones, medidas de resultado y propuestas pedagógicas<sup>9</sup>. Una revisión sistemática, publicada en 2023, evaluó las estrategias de enseñanza y aprendizaje de la MBE e constató que tutoriales, palestras, cursos cortos y talleres eran el método de enseñanza preferido para los profesionales de salud<sup>9</sup>.

Durante la pandemia, algunos médicos prescribieron medicamentos con base en su opinión profesional personal. Esto puede ser influenciado por la falta de evidencias oportunas para la toma de decisiones apropiadas y por el hecho de que los clínicos muchas veces no tienen entrenamiento metodológico para evaluar la validez y la prevalencia de sesgos específicos en los estudios comparativos publicados<sup>7</sup>. Por tanto, cuando la pandemia de COVID-19 surgió al inicio de 2020, la necesidad de una evaluación crítica de

la evidencia para la toma de decisiones clínicas fue evidente. Los medios fueron inundados de información y el público general tuvo acceso a publicaciones médicas en un momento de miedo y desespero en función del COVID-19. Las redes sociales se tornaron una herramienta importante para la disseminación de información y hasta los estudiantes de salud las utilizaron en un contexto desafiador, con la cancelación de las prácticas clínicas y la enseñanza online<sup>10,11</sup>.

El objetivo de este artículo fue describir y reflexionar sobre una experiencia de integración de un programa de extensión universitaria para promover la lectura crítica de estudios científicos sobre COVID-19 entre los estudiantes de pregrado, con una metainvestigación que tenía como objetivo mapear las evidencias y estimar la prevalencia de sesgos en estudios comparativos que evaluaron medicamentos reposicionados para el tratamiento de COVID-19 durante la pandemia.

## Metodología

### Proceso de entrenamiento de investigadores y entrenamiento en evaluación crítica

La primera parte del trabajo incluyó un curso online gratuito para promover la evaluación crítica de artículos científicos. El curso fue ofrecido a estudiantes de pregrado del área de la salud en todo Brasil con el objetivo de combatir la pandemia de desinformación, e hizo parte del proceso de reclutamiento del equipo de investigación envuelto en la metainvestigación. El curso fue coordinado y dictado por FADQ y TBR fue la monitora. El curso se concentró en la lectura crítica de artículos científicos en la literatura de biomédica y en la promoción del análisis crítico de evidencia sobre medicamentos para el tratamiento de problemas prioritarios de salud pública. El curso fue anunciado en las redes sociales de la Facultad de Salud Pública de la Universidad de São Paulo (FSP-USP) (Instagram, Twitter, Facebook e LinkedIn), que tienen más de 69 000 seguidores. La población objetivo eran estudiantes de cursos universitarios de pregrado del área de la salud, a partir del tercer semestre, con conocimientos básicos de epidemiología (por ejemplo, asignatura de Epidemiología concluida o conocimiento sobre medidas de frecuencia y asociación, diseños de estudios y sus aplicaciones).

El curso tuvo una duración de 40 horas y el contenido incluyó aspectos importantes de la MBE y conceptos epidemiológicos (Apéndice A). Además, durante este se implementaron aulas invertidas y aprendizaje basado en

problemas. Un tópico era publicado semanalmente en una plataforma educativa, Google Classroom, e incluía una clase expositiva ubicada en YouTube, además de una lista de ejercicios en Google Forms para aplicación de conceptos. Los ejercicios incorporaban aprendizaje basado en problemas a partir de artículos publicados y situaciones reales inspiradas en temas epidemiológicos y de investigación aplicada. De esa forma, el curso creó escenarios que podían ofrecer la oportunidad de pensar y aplicar los conceptos aprendidos en las aulas grabadas. Todas las semanas, los estudiantes y profesores se encontraban online en una actividad síncrona para discutir los conceptos y resolver dudas.

Al concluir el curso, un subgrupo de estudiantes con el mejor desempeño fue invitado a desarrollar un proyecto de iniciación científica en el Laboratório de Inferência Causal em Epidemiologia (LINCE-USP) de FSP-USP, como parte de la revisión sistemática amplia relatada aquí. Estos estudiantes recibieron entrenamiento adicional en métodos de estudio y herramientas para evaluación crítica, y se reunieron semanalmente con el supervisor (FADQ) para actualizaciones sobre tópicos en epidemiología y otras actividades de entrenamiento.

### **Metodología de metapesquisa (revisión sistemática metodológica)**

La revisión sistemática amplia, que fue registrada en PROSPERO (CRD42022360331)<sup>14</sup>, incluyó estudios que atendieron los siguientes criterios de inclusión: 1. Haber evaluado pacientes diagnosticados con COVID-19 usando algunos de los medicamentos de interés incluidos en una revisión sistemática continua publicada en *British Medical Journal*<sup>15</sup>, para la época de búsqueda, con la última actualización el 06 de abril de 2021, y también medicamentos reposicionados incluidos en la guía sugerida por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (del inglés *National Institute of Health*)<sup>16</sup>: anticoagulantes, azitromicina, canakinumab, cloroquina, colchicina, corticosteroides sistémicos, doxiciclina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores del receptor tipo 1 de angiotensina II, favipavir, fluvoxamina, hidroxiclороquina, inhibidores BTK, antagonista del receptor de IL-6 (sarilumab y tocilizumab), inhibidor JAK (baricitinib, tofacitinib y ruxolitinib), interferón beta, interferón gama, ivermectina, nitazoxanida, peginterferón lambda, remdesivir, factor estimulador de colonias de granulocitos humanos recombinantes, ritonavir-lopinavir, sulodexida, umifenovir, vitaminas (Apéndice B); 2. Estudios que incluían algún tipo

de desenlace clínico o de laboratorio de eficacia y seguridad; 3. Publicación en revistas indexadas en los idiomas inglés, portugués o español; 4. Para el objetivo del mapeo, los siguientes diseños de estudio y sus variaciones fueron incluidos: reportes de casos, series de casos, estudios transversales, de casos y controles, cohortes, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y revisiones sistemáticas (citación en título o resumen “revisión sistemática”); 5. Para la caracterización completa y evaluación de sesgos, solo fueron incluidos estudios comparativos con un grupo comparador, principalmente cohortes y ECA. La estrategia de búsqueda puede ser encontrada en el Apéndice C. Los criterios de exclusión fueron estudios que evaluaron intervenciones preventivas para COVID-19; estudios que no evaluaron desenlaces relacionados con COVID-19 (por ejemplo, desenlaces clínicos relacionados al cáncer en pacientes oncológicos con COVID-19); publicaciones de tipo: estudios *in vitro* (por ejemplo, estudios con células), estudios en animales, opinión de expertos, cartas (opinión), editoriales, *pre-prints* y protocolos de estudio.

### **Fuentes de información**

Las bases de datos MEDLINE (vía PubMed), EMBASE, Biblioteca Cochrane y Base de Datos Latinoamericana Lilacs (vía BVS) fueron utilizadas en la búsqueda. Recuperamos estudios publicados hasta 10 de enero de 2022, periodo que incluyó estudios publicados durante la emergencia sanitaria por COVID-19 desde el inicio de 2020 hasta el final de 2021.

### **Estrategia de búsqueda**

La búsqueda fue diseñada para ser sensible e identificar estudios que cumplieran los criterios de elegibilidad, de acuerdo con esa estrategia PICO. La estrategia de búsqueda se encuentra en el Apéndice C.

### **Registros de estudios (Gerenciamiento de datos y proceso de selección)**

Importamos todos los registros obtenidos a través de la búsqueda electrónica para el software Mendeley para remover duplicados. El archivo fue exportado posteriormente a Rayyan®. Pares de revisores trabajaron de forma independiente para seleccionar todos los artículos potenciales por medio de la evaluación de título y resumen vía Rayyan®. Las discrepancias fueron resueltas en reuniones de discusión con investigadores senior o por consenso.

## Extracción y gerenciamiento de datos

Los estudios no comparativos fueron mapeados para registrar sus características generales (por ejemplo, diseño del estudio, características poblacionales, desenlaces de efectividad y seguridad y medicamento de interés). Para los estudios comparativos que cumplieron los criterios de elegibilidad se registraron los datos por completo, conforme detallamos en seguida.

Después de la lectura del texto completo, excluimos otros estudios que no cumplían los criterios de elegibilidad y documentamos el motivo de exclusión. Todos los datos recolectados en esta etapa fueron recopilados por medio de un único formulario de Google Forms®, con diferentes sesiones, de acuerdo con la elegibilidad o diseño de estudio.

Para estudios comparativos, realizamos extracción de datos por etapas. Inicialmente, fueron extraídos datos de artículos que incluían “randomized” o “randomised” en el título. En ellos, fueron extraídos estudios con “cohorte” en el título o resumen. Posteriormente se realizó la extracción de los datos de los estudios con el término “cohort” en título o resumen.

Las características generales extraídas fueron: tipo de estudio, medicamentos evaluados, posología, datos sobre diagnóstico de COVID-19 (por ejemplo, PCR), contexto de inclusión del paciente (por ejemplo, hospital, ambiente ambulatorio), gravedad del paciente, número de centros inscritos, localización de los centros, centros únicos o múltiples, país de los pacientes inscritos, país de filiación del primer autor, información del proceso de muestreo (por ejemplo, aleatorio, consecutivo), subpoblación estudiada, registro del protocolo, información sobre financiación, información sobre conflicto de interés, información de datos abiertos y datos del registro del protocolo de estudio (si estaba disponible).

Fueron extraídos datos de los desenlaces: mortalidad, ventilación mecánica, desenlace compuesto: mortalidad más ventilación mecánica y los desenlaces primarios registrados en cada estudio. A partir de ellos, recolectamos la información cuantitativa de acuerdo con sus características. Para los desenlaces binarios, fueron extraídos el número de eventos en el grupo de intervención y comparador, número de pacientes en

grupo de intervención y comparador, medidas relativas utilizadas y sus datos con intervalo de confianza, tiempo de seguimiento.

Para los desenlaces continuos, fueron extraídos datos del tipo de medida utilizada, medida de tendencia central y dispersión (por ejemplo, intervalo de confianza o desviación estándar) para el grupo de intervención y comparador, número de pacientes en cada grupo y tiempo de seguimiento.

## Riesgo de sesgos en estudios individuales

El riesgo de sesgo fue evaluado de acuerdo con cada tipo de estudio con el instrumento estándar definido en la literatura. Para estudios comparativos observacionales se utilizó *Risk Of Bias In Non-Randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I)<sup>17</sup> y para ECA fue utilizado *Risk of Bias* (RoB) 2.0<sup>18</sup>. Se consideró el desenlace primario reportado por el autor para la evaluación de cada estudio.

Dos revisores entrenados, trabajando de forma independiente y en duplicado, evaluaron el riesgo de sesgo para cada estudio de acuerdo con los criterios definidos y las discordancias fueron resueltas por discusión con un tercer investigador.

## Síntesis de datos

Hasta el momento de esta publicación, el análisis no fue finalizado. Pretendemos mapear los artículos incluidos en la revisión y presentarlos por tipo de medicamento, diseño de estudio y año.

Evaluamos el riesgo de sesgo en los estudios incluidos utilizando instrumentos validados en la literatura. Con base en estos instrumentos, se calculará la proporción de estudios con alto, moderado y bajo riesgo de sesgo por dominio. Estimaremos la concordancia entre los evaluadores por medio del cálculo del coeficiente Kappa de la clasificación del sesgo. Un Kappa igual o superior a 0,6 será considerado sustancial. También evaluaremos la estrategia de control de confusión en estudios observacionales y describiremos si fue hecho un condicionamiento apropiado considerando las covariables sugeridas por un gráfico acíclico dirigido, del inglés *directed acyclic graph* (DAG).

## Resultados

### Programa de extensión universitaria: estudios de evaluación crítica

Un total de 171 estudiantes de pregrado en salud de 19 diferentes unidades federativas brasileras se inscribieron al curso online gratuito para promover la lectura crítica de artículos científicos. Todos ellos fueron registrados en el sistema universitario de cursos de extensión en la USP. La mayoría de los participantes eran residentes en São Paulo (n = 86), seguidos por Bahía (n = 14), Minas Gerais (n = 9), Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e Paraíba (n = 8), Ceará y Distrito Federal (n = 6), Pernambuco (n = 5), Alagoas, Sergipe y Paraná (n = 4), Goiás (n = 3), Piauí (n = 2) y Amapá, Pará, Rio Grande del Norte, Santa Catarina y Tocantins (n = 1)<sup>11</sup>.

Entre los participantes, veinticuatro alumnos de pregrado con alto desempeño, de catorce universidades diferentes, fueron invitados a desarrollar un proyecto de iniciación científica en el LINCE-USP, y recibieron entrenamiento adicional sobre métodos de estudio y herramientas de evaluación crítica y colaboraron con la metainvestigación (Figura 1). Estos alumnos lideraron veintitrés proyectos de iniciación científica anidados en esta revisión sistemática, cada uno de los cuales implicó el cumplimiento de 480 horas, certificadas por la Pro-Rectoría de Investigación e Innovación de la USP. El acompañamiento y monitoreo fueron realizados mediante reuniones semanales de todo el grupo y reuniones individuales para revisión de la información recolectada.

Los proyectos fueron presentados en el “Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica” de la USP de 2022 y dos alumnos fueron invitados a presentar sus resultados en una fase internacional del Simposio. Todos los jóvenes investigadores enviaron un informe con sus resultados que fueron aprobados por el Comité del Programa de Investigación de la USP. Como actividad integrativa adicional, organizamos un encuentro científico en el cual los alumnos presentaron tópicos inéditos sobre inferencia causal. Estas presentaciones fueron grabadas y puestas a disposición en YouTube<sup>12,13</sup>.

### Resultados preliminares de la metainvestigación

La búsqueda identificó 15 983 publicaciones en MEDLINE, 15 648 en Embase, 2360 en Cochrane y 439 en LILACS. Los duplicados fueron removidos y 30 896 títulos y resúmenes fueron revisados vía Rayyan® por 12 pares de investigadores independientes (Figura 2). Después de la discusión con revisores senior o del consenso, 6246 artículos fueron incluidos en la próxima etapa de la revisión: mapeo de literatura que evalúa medicamentos para tratamientos de COVID-19 y selección de estudios comparativos para la extracción de datos sobre sesgos y desenlaces clínicos. Hasta el momento, el análisis no fue concluido. Sin embargo, considerando nuestra clasificación preliminar, 146 artículos fueron ensayos clínicos aleatorizados. Además, fueron identificados 146 estudios de cohorte entre artículos con el término “cohorte” en título o resumen.

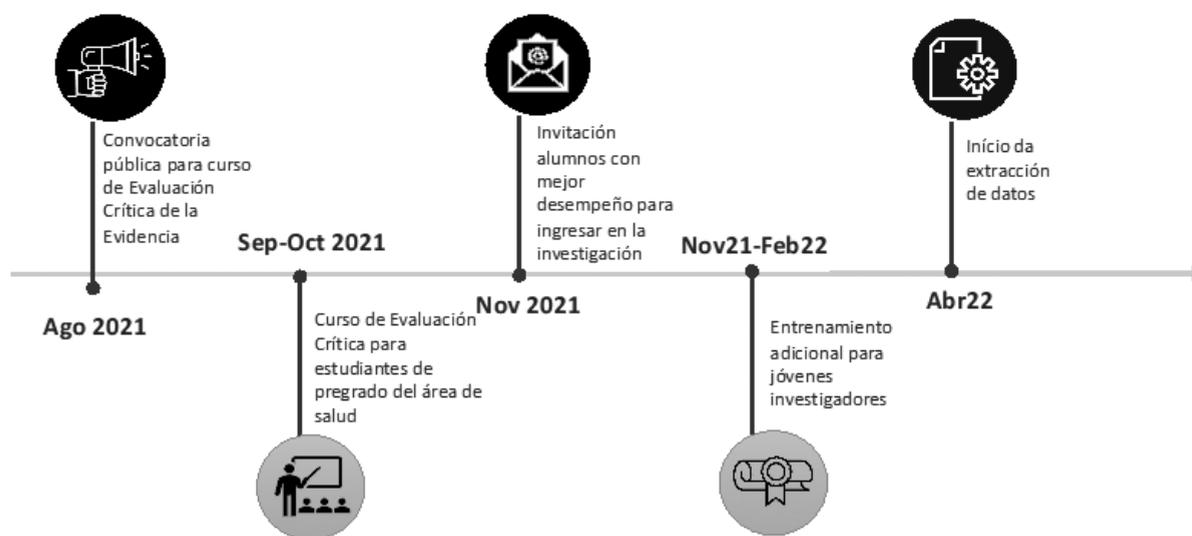


Figura 1. Línea de tiempo de las actividades del proyecto.

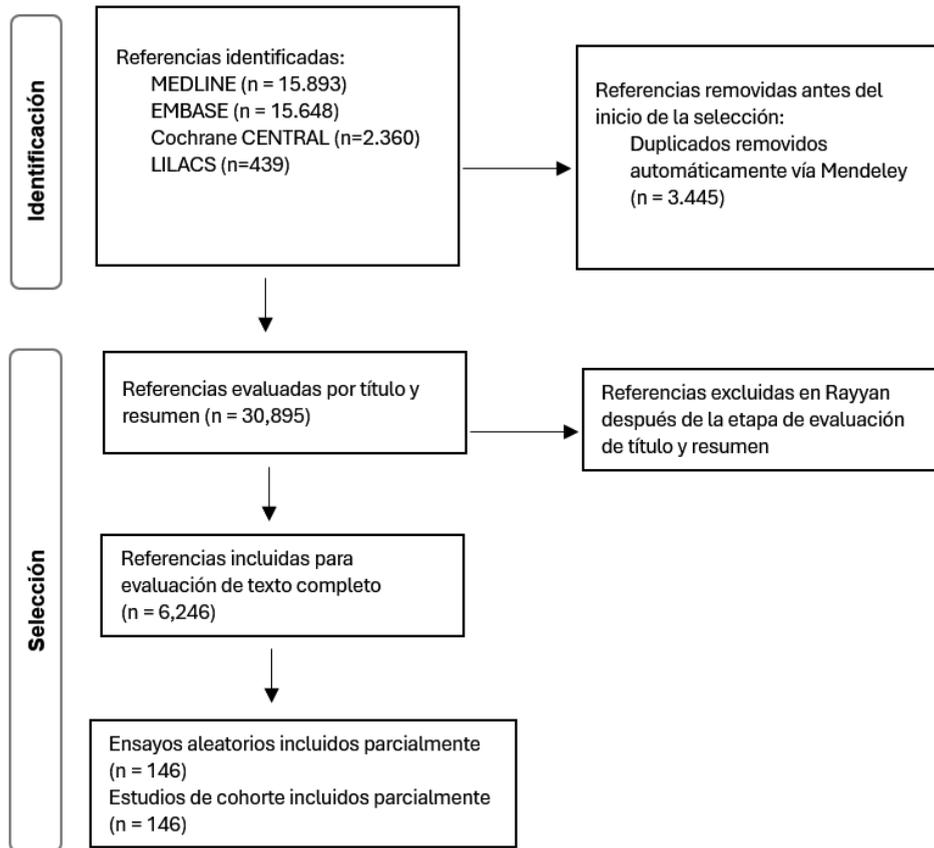


Figura 2. Flujograma PRISMA de selección de los estudios.

## Discusión

La pandemia COVID-19 fue acompañada por una “infodemia”, una pandemia de información, a través de Internet y de las redes sociales<sup>19</sup>. Ese fenómeno asociado a las *Fake News* impactó la comunicación en salud pública y el control de la enfermedad<sup>20</sup>.

El conocimiento sobre la jerarquía de la evidencia, los diseños de estudio, la búsqueda en las bases de datos y los potenciales sesgos es importante para la evaluación crítica de la literatura<sup>21,5</sup>. Esto es la esencia de la MBE y de la salud basada en evidencia, del inglés *Evidence-based Health Care* (EBHC), en la cual médicos y profesionales de salud utilizan las mejores evidencias disponibles en la práctica clínica, considerando las decisiones individuales del paciente.

Durante la pandemia de COVID-19, el tema de la MBE se destacó en las redes sociales y hubo un volumen significativo de artículos sobre intervenciones para COVID-19 (por ejemplo, medicamentos, máscaras faciales, distanciamiento social, etc). Al sumar el número de *preprints* y artículos publicados, surgió una grande preocupación con la calidad de estos manuscritos pues, así fueran publicados en revistas de alto factor de impacto, hubo casos verificados de desviaciones significativas en los datos y conclusiones<sup>22</sup>. Esta situación impactó a la población general y aún más a los estudiantes de salud que tuvieron el desafío de aprender, durante la pandemia, conceptos de MBE, como diseños de estudio, epidemiología, bioestadística y lectura crítica de la literatura médica, principalmente escrita en inglés. Fourtassi y colaboradores afirmaron que la crisis de salud global por COVID-19 proporcionó

una valiosa lección de MBE para que los alumnos de pregrado entendieran e integraran el conocimiento<sup>23</sup>. Esta oportunidad de enseñar a los alumnos durante la pandemia fue un diferencial de nuestro curso online, que fue totalmente divulgado en las redes sociales y contó con inscripciones de alumnos de diversos estados brasileros. El curso se enfocó en las fuentes de error en investigaciones realizadas en tiempos de emergencias sanitarias, donde es particularmente común que las decisiones médicas sean guiadas por estudios observacionales. Esto está alineado con un concepto llamado MBE PLUS, que afirma que los métodos tradicionales de hacer MBE basados en evidencias probabilísticas de ECA deben ser extendidos para incorporar otros tipos de evidencia, como la mecanicista, que incluye una amplia gama de diseños de estudio para dar mayor énfasis a otras fuentes de información, como la ofrecida por estudios observacionales. Esto es muy útil cuando existe la necesidad de tomar decisiones rápidas para salvar vidas, como en el caso de la pandemia de COVID-19<sup>24</sup>.

El Profesor Guyatt y cols. afirmaron en su artículo histórico publicado sobre la enseñanza de MBE en 1992 la necesidad de que el médico desenvuelva nuevas habilidades, como búsqueda de la literatura y la evaluación crítica de la misma<sup>21</sup>. Nuestro curso pretendió reducir esta laguna a través de la formación de futuros profesionales de salud de Brasil sobre sesgos y métodos de estudios, y buscó desarrollar nuevas habilidades en los alumnos. A diferencia de la mayoría de las publicaciones sobre la enseñanza de MBE, dimos continuidad a la formación con una actividad de investigación relacionada con la evaluación crítica de la literatura que solidifica los conceptos. Esto también crea una red científica con diferentes instituciones, promoviendo el concepto de trabajo colaborativo que es vital para reforzar capacidades y disminuir el desperdicio de la investigación.

El proyecto de investigación descrito en este manuscrito, del cual los alumnos participaron, incluyó una revisión sistemática metodológica, meta-investigación, para mapear las evidencias publicadas sobre el reposicionamiento de estudios de medicamentos para el tratamiento de COVID-19. Esto ofrecerá un mapeo de las publicaciones sobre COVID-19 y de la capacidad de la sociedad científica de responder rápidamente a una situación de pandemia.

Nuestra revisión sistemática es la primera que evalúa exclusivamente medicamentos reposicionados y tiene como objetivo cuantificar sesgos específicos

relacionados con investigaciones de efectividad comparativas publicadas hasta enero del 2022. Otras revisiones sistemáticas fueron publicadas evaluando de forma general la eficacia y seguridad de medicamentos reposicionados<sup>25,26,27</sup>. Sin embargo, el nuevo aspecto de nuestro estudio está en el enfoque de la evaluación metodológica de los estudios y en la inclusión del tiempo total de la pandemia (hasta enero del 2022).

Durante la pandemia de COVID-19, los profesionales de salud tuvieron que evaluar críticamente la literatura para la toma de decisiones basada en evidencia. Especialmente al inicio de la pandemia, la mayoría de los estudios disponibles eran observacionales y evaluaban medicamentos reposicionados, mientras que los ECA estaban siendo realizados. De acuerdo con nuestros datos preliminares, menos de cinco por ciento de los más de seis mil eran estudios comparativos longitudinales (esto es, ECA o estudios de cohorte), e identificamos apenas 146 ECA. Esto sugiere que la mayoría de las evidencias fue basada en estudios observacionales. Otra revisión sistemática describió desenlaces de eficacia y seguridad de medicamentos reposicionados para el tratamiento de COVID-19<sup>26</sup>. Los autores evaluaron la evidencia identificada hasta abril del 2020, en la cual incluyeron 16 estudios, de los cuales 6 eran ECA y 10 observacionales<sup>26</sup>, en línea con nuestros resultados preliminares, los cuales fueron basados en una búsqueda amplia hasta enero de 2022, incluyendo más de 24 medicamentos reposicionados.

El riesgo inherente de sesgo de estudios observacionales, en su mayoría basados en datos del mundo real de registros electrónicos de salud, es típicamente mayor que el de los ECA, e incluyen aquellos relacionados a la selección, clasificación incorrecta y confusión<sup>17</sup>.

Nuestro trabajo no abordó todas las causas potenciales de desinformación que pueden ocurrir en tiempos de emergencias sanitarias, nos enfocamos en la validez interna. Otros sesgos también fueron observados en artículos sobre COVID-19, como el sesgo de *spin*, relacionado a una interpretación distorsionada de los resultados de investigación que puede estar relacionada a una conclusión engañosa. Hubo ocurrencia de *spin* tanto en *preprints* como en estudios ya publicados sobre COVID-19<sup>20</sup>.

Otro ejemplo es el sesgo de confirmación, que ocurre cuando la información es usada para apoyar las ideas, creencias o hipótesis de un individuo, y representa otro desafío en relación con la evaluación de la evidencia en emergencias sanitarias. Ese sesgo puede ocurrir en

la interpretación de estudios, especialmente cuando hay incerteza sobre un tema con varias cuestiones de investigación sin ser resueltas, como durante el inicio de la pandemia, con varias lagunas de conocimiento sobre la diseminación del virus, características clínicas, tratamientos y pronóstico. Durante la pandemia de COVID-19, las redes sociales pueden haber influenciado el sesgo de confirmación induciendo la polarización<sup>19</sup>.

### **Conclusiones**

Con base en la experiencia relatada, consideramos las siguientes lecciones:

Durante la emergencia sanitaria, hubo un volumen significativo de artículos sobre intervenciones para COVID-19. Esa pandemia de artículos dificulta que un profesional de salud esté actualizado en relación con la evidencia sobre alternativas terapéuticas.

Además, el hecho de que apenas un pequeño número de estudios sea experimental, sugiere que la mayoría de los artículos acerca del tema representan desafíos para ser revisados críticamente y considerados en la práctica clínica.

Por otro lado, interpretamos el interés de estudiantes, de varias universidades y regiones del país, como una necesidad generalizada de buscar y desarrollar habilidades en revisión crítica de artículos científicos. En este sentido, la experiencia de integrar la actividad de extensión universitaria con la investigación permite articular la comunidad con la generación de conocimiento. Además, se espera que la capacitación ofrecida contribuya para el mejoramiento de las habilidades para la toma de decisiones durante emergencias de salud pública y situaciones dinámicas de generación de conocimiento.

En conclusión, describimos un proyecto innovador que incluyó una actividad de extensión, para el entrenamiento de estudiantes de pregrado e investigadores junior, y su aplicación en el mapeo y caracterización de la evidencia sobre el reposicionamiento de medicamentos para el tratamiento de COVID-19. Consideramos que el proyecto contribuirá para conocer las características de las investigaciones desarrolladas en circunstancias de pandemia, lo que ayudará a alertar a los usuarios de la literatura biomédica sobre posibles sesgos. Finalmente, otros beneficios esperados son la promoción del informe adecuado de estudios comparativos, el desarrollo de

investigaciones con mayor validez y la reducción de la desinformación en futuras emergencias sanitarias.

### **Contribución de autores**

FADQ y TR contribuyeron en la concepción y planeación del estudio, la redacción del manuscrito y revisión de la versión final. FADQ, PR y TR realizaron la coordinación de la recolección y análisis de datos. Los TBR, PCR, DMP, ATSV, LRSM, GPP, JGCBSL, RSA, GAA, EAB, TSE, RCO, ARTS, APD, LFM, JBM, JSF, PNM, PES, KKG, TPC, FADQ contribuyeron con la recolección de datos y en la revisión crítica del borrador del manuscrito. TBR, PCR, DMP, ATSV, LRSM, GPP, JGCBSL, RSA, GAA, EAB, TSE, RCO, ARTS, APD, LFM, JBM, JSF, PNM, PES, KKG, TPC, FADQ aprobaron la versión final del manuscrito.

### **Agradecimientos**

Nuestros agradecimientos a Giulia Davanço Cabrera, Kaique Augusto Marques de Campos, Nancy Máximo Santana, Pamela Bandeira dos Santos, Lícia Pereira da Silva Tuller e Tatiane Cristina Vasconcelos, por su participación en el curso y su contribución para la extracción de los datos.

### **Consideraciones éticas**

No aplica ya que se trató de una revisión sistemática.

### **Conflicto de interés**

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

### **Financiación**

Recursos propios de los autores.

### **Apoyo tecnológico de IA**

Los autores informan que no usaron inteligencia artificial, modelo de lenguaje, aprendizaje automático o tecnologías similares para crear o ayudar con la elaboración o edición de cualquiera de los contenidos de este documento.

### **Referencias**

1. Mahase E. Covid-19: WHO declares pandemic because of “alarming levels” of spread, severity, and inaction. *BMJ* [Internet]. 2020;368:m1036.

2. Rosa SGV, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e40. doi: [10.26633/RPSP.2020.40](https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.40)
3. Rome BN, Avorn J. Drug Evaluation during the Covid-19 Pandemic. *N Engl J Med*. 2020; 382(24): 2282-2284. doi: [10.1056/NEJMp2009457](https://doi.org/10.1056/NEJMp2009457)
4. Spiteri J. Media bias exposure and the incidence of COVID-19 in the USA. *BMJ Glob Health*. 2021; 6(9): e006798. doi: [10.1136/bmjgh-2021-006798](https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-006798)
5. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996; 312(7023): 71-72. doi: [10.1136/bmj.312.7023.71](https://doi.org/10.1136/bmj.312.7023.71)
6. Depallens MA, Guimarães JMM, Faria L, Cardoso AJC, Almeida-Filho N. Quaternary prevention, curricular reform and medical education. *Interface (Botucatu)*. 2020; 24:e190584. doi: [10.1590/Interface.190584](https://doi.org/10.1590/Interface.190584)
7. Gill PJ, Ali SM, Elsobky Y, Okechukwu RC, Ribeiro TB, Soares Dos Santos Junior AC, et al. Building capacity in evidence-based medicine in low-income and middle-income countries: problems and potential solutions. *BMJ Evid Based Med*. 2021; 26(3): 82-84. doi: [10.1136/bmjebm-2019-111272](https://doi.org/10.1136/bmjebm-2019-111272). Epub 2019 Nov 22.
8. Wyer PC, Keitz S, Hatala R, Hayward R, Barratt A, Montori V, et al. Tips for learning and teaching evidence-based medicine: introduction to the series. *CMAJ*. 2004;171(4):347-8. doi: [10.1503/cmaj.1031665](https://doi.org/10.1503/cmaj.1031665)
9. Chandran VP, Balakrishnan A, Rashid M, Khan S, Devi ES, Kulyadi GP, et al. Teaching and learning strategies of evidence based medicine: A meta-synthesis of learners and instructors perspective. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2023; 21: 101280. doi: [10.1016/j.cegh.2023.101280](https://doi.org/10.1016/j.cegh.2023.101280)
10. Huddart D, Hirniak J, Sethi R, Hayer G, Dibblin C, Meghna Rao B, et al. #MedStudentCovid: How social media is supporting students during COVID-19. *Med Educ*. 2020 Oct;54(10):951-952. doi: [10.1111/medu.14215](https://doi.org/10.1111/medu.14215). Epub 2020 Jun 29.
11. Idrovo AJ. Primeras lecciones de la pandemia de COVID-19 a la educación médica colombiana. *Salud UIS [Internet]*. 2020; 52(2): 87-88. <https://doi.org/10.18273/revsal.v52n2-2020002>
12. USP, Faculdade de Saúde Pública da. Primeiro Encontro de Pesquisadores em Formação do LINCE-USP - Manhã. Youtube Faculdade de Saúde Pública da USP. [Online] 2022. [Cited 2023 Sep 28] <https://www.youtube.com/watch?v=FASnuXmxFwE>
13. Faculdade de Saúde Pública da USP. Primeiro Encontro de Pesquisadores em Formação do LINCE-USP – Tarde [Internet]. Youtube. 28 Sep 2023. [https://www.youtube.com/watch?v=\\_tEQ1V8EIsq](https://www.youtube.com/watch?v=_tEQ1V8EIsq)
14. Ribeiro T, Diaz Quijano F, Ramirez P, Pelissari D. Sources of error in comparative drug studies treating Covid-19, a systematic review of methods. PROSPERO [Online]. 2022 [Cited 2023 Sep 28]; CRD42022360331. Available at: [https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.php?RecordID=360331](https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=360331).
15. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Zeraatkar D, Kum E, Qasim A, Martinez JPD, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m2980. doi: [10.1136/bmj.m2980](https://doi.org/10.1136/bmj.m2980). Update in: *BMJ*. 2020 Sep 11;370:m3536. Update in: *BMJ*. 2020 Dec 17;371:m4852. Update in: *BMJ*. 2021 Mar 31;372:n858. Erratum in: *BMJ*. 2021 Apr 13;373:n967.
16. USA, National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. Bethesda: National Institutes of Health; 2020 [Cited 2023 Sep 28] <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
17. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. doi: [10.1136/bmj.i4919](https://doi.org/10.1136/bmj.i4919)
18. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019; 366: l4898. doi: [10.1136/bmj.l4898](https://doi.org/10.1136/bmj.l4898)
19. Modgil S, Singh RK, Gupta S, Dennehy D. A Confirmation Bias View on Social Media Induced Polarisation During Covid-19. *Inf Syst Front*. 2021; 1-25. doi: [10.1007/s10796-021-10222-9](https://doi.org/10.1007/s10796-021-10222-9)
20. Bero L, Lawrence R, Leslie L, Chiu K, McDonald S, Page MJ, et al. Cross-sectional study of preprints and final journal publications from COVID-19 studies: Discrepancies in results reporting and spin in interpretation. *BMJ Open*. 2021;11(7): e051821. doi: [10.1136/bmjopen-2021-051821](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051821)
21. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992; 268(17): 2420-2425. doi: [10.1001/jama.1992.03490170092032](https://doi.org/10.1001/jama.1992.03490170092032)
22. Raynaud M, Zhang H, Louis K, Goutaudier V, Wang J, Dubourg Q, et al. COVID-19-related medical research: a meta-research and critical appraisal. *BMC Med Res Methodol*. 2021; 21(1): 1. doi: [10.1186/s12874-020-01190-w](https://doi.org/10.1186/s12874-020-01190-w)

23. Fourtassi M, Hjej G, Touissi Y, Hajjioui A, Abda N. How has the COVID-19 pandemic improved evidence-based-medicine awareness among undergraduate medical students? *Med Educ Online*. 2020; 25(1): 1787123. doi: [10.1080/10872981.2020.1787123](https://doi.org/10.1080/10872981.2020.1787123)
24. Greenhalgh T, Fisman D, Cane DJ, Oliver M, Macintyre CR. Adapt or die: how the pandemic made the shift from EBM to EBM+ more urgent. *BMJ Evid Based Med*. 2022; 27(5): 253–260. doi: [10.1136/bmjebm-2022-111952](https://doi.org/10.1136/bmjebm-2022-111952)
25. Augustin Y, Staines HM, Velavan TP, Kamarulzaman A, Kremsner PG, Krishna S. Drug repurposing for COVID-19: current evidence from randomized controlled adaptive platform trials and living systematic reviews. *Br Med Bull*. 2023; 147(1): 31-49. doi: [10.1093/bmb/ldac037](https://doi.org/10.1093/bmb/ldac037)
26. Kotecha P, Light A, Checucci E, Amparore D, Fiori C, Porpiglia F, et al. Repurposing of drugs for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Panminerva Med*. 2022; 64(1): 96-114. doi: [10.23736/S0031-0808.20.04024-0](https://doi.org/10.23736/S0031-0808.20.04024-0)
27. Krishnamurthy N, Grimshaw AA, Axson SA, Choe SH, Miller JE. Drug repurposing: a systematic review on root causes, barriers and facilitators. *BMC Health Serv Res*. 2022; 22(1): 970. doi: [10.1186/s12913-022-08272-z](https://doi.org/10.1186/s12913-022-08272-z)