

EN MEDIO DE LA PANDEMIA POR SARS-CoV-2, ES NECESARIA PRUDENCIA CON FÁRMACOS DE CONSUMO FRECUENTE QUE INCREMENTAN EL RIESGO DE NEUMONÍA.

Joan-Ramon Laporte, M.D.

Profesor Emérito de Farmacología Clínica, Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología. Universitat Autònoma de Barcelona.

Fundació Institut Català de Farmacologia. Centro Colaborador de la OMS para la Investigación y la Formación en Farmacoepidemiología.

jrl@icf.uab.cat

David Healy, M.D., FRCPsych

Profesor, Departamento de Medicina de Familia

McMaster University

Hamilton, Canadá.

En la actual situación de pandemia por SARS-CoV-2, es absolutamente necesario evitar en lo posible la neumonía/neumonitis y sus factores de riesgo. El consumo de varios medicamentos de uso común aumenta el riesgo y las complicaciones de la neumonía.

Los medicamentos pueden aumentar el riesgo de neumonía o neumonitis porque deprimen la inmunidad y otros mecanismos de protección (por ej., inmunosupresores, antipsicóticos, algunos analgésicos opiáceos, inhibidores de la bomba de protones (IBP), porque producen sedación, que puede aumentar el riesgo de aspiración, porque deprimen la ventilación pulmonar y favorecen la aparición de atelectasias (por ej., analgésicos opiáceos, fármacos anticolinérgicos, psicofármacos), o por una combinación de estos mecanismos.

El impacto sanitario de la asociación entre exposición a determinados fármacos e infección o neumonía depende de la prevalencia de uso de cada fármaco, la magnitud del riesgo relativo y la incidencia basal de infección o neumonía.

Fármacos que aumentan el riesgo de neumonía

Antipsicóticos (AP)

Los antipsicóticos (aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, haloperidol entre otros) se asocian a un riesgo 1,7 a 3 veces mayor de ingreso hospitalario por neumonía,^{1,2,3,4,5,6} y de mortalidad por neumonía. Dado que el riesgo asociado a los AP de segunda generación no es más bajo que el de los de primera generación, se ha propuesto que los principales mecanismos son la sedación e hipoventilación resultante, los efectos anticolinérgicos y sus efectos sobre la inmunidad, más que los efectos extrapiramidales. Además estos fármacos pueden ser causa de discinesia respiratoria, que puede ser confundida con asma u otras enfermedades pulmonares y dar lugar a un tratamiento inadecuado.

En vista de los daños inducidos por el consumo de AP para el tratamiento sintomático de la agresión y los síntomas psicóticos en pacientes de edad avanzada en residencias,^{7,8} en 2008 las agencias reguladoras europeas recomendaron limitar su prescripción a pacientes que no responden a otras intervenciones, y reconsiderar su prescripción en cada visita posterior, con seguimiento estrecho del paciente.⁹ A pesar de estas advertencias, los AP son mayoritariamente prescritos a personas de edad avanzada en indicaciones no autorizadas,¹⁰ a dosis inadecuadas y por períodos demasiado largos.^{11,12,13} En estas situaciones, los daños causados son considerables.¹⁴ La variabilidad internacional en su consumo^{15,16,17,18} se debe más probablemente a variabilidad en su prescripción en indicaciones no autorizadas, que a variabilidad en la prevalencia de trastornos mentales.

Por ejemplo, en Cataluña unas 90.000 personas de más de 70 años reciben tratamiento continuado con AP (media de siete suministros mensuales al año). De estas, unas 22.000 viven en residencias. Si se toma el estimador más bajo de riesgo relativo, de 1,7, si la incidencia

anual de neumonía en los no expuestos es de 10% en una residencia, la incidencia en los expuestos será de 17%, y serían de esperar 70 casos adicionales de neumonía por cada 1.000 pacientes tratados (de 100 a 170). Para 20.000 personas expuestas que vivan en residencias, el número anual de casos adicionales sería $70 \times 20 = 1.400$.

Es importante recordar también que metoclopramida, proclorperacina y muchos otros fármacos prescritos para la náusea y otras molestias intestinales son esencialmente antipsicóticos, y pueden ser causa de discinesia tardía y respiratoria, así como de los demás problemas que se derivan del consumo de estos fármacos.

Fármacos anticolinérgicos

El consumo de fármacos anticolinérgicos incrementa el riesgo de neumonía en 1,6 a 2,5 veces.^{19,20,21}

Varios fármacos de diferentes grupos terapéuticos tienen efectos anticolinérgicos: antihistamínicos H1 (por ej., clorfenamina, difenhidramina, hidroxicina), antidepresivos (por ej., amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, paroxetina), antiespasmódicos urinarios (por ej., flavoxato, oxibutinina, tolterodina), antiespasmódicos gastrointestinales (por ej., dicitomina, hioscina), medicamentos para el vértigo (por ej., medicina, prometacina), antipsicóticos (sobre todo clorpromacina, clozapina, olanzapina y quetiapina), antiparkinsonianos (por ej., amantadina, biperideno, trihexifenidilo), analgésicos opiáceos, antiepilépticos (carbamacepina, oxcarbacepina) y otros.

Los fármacos anticolinérgicos son prescritos con frecuencia a personas de edad avanzada. Las estimaciones publicadas sobre prevalencia de consumo van de 4,3% a más de 20%.^{22,23,24,25} El patrón de consumo varía de un país a otro; los de mayor prevalencia de consumo son codeína (asociada a paracetamol), antidepresivos (amitriptilina, dosulepina, paroxetina) y urológicos (predominantemente oxibutinina y tolterodina).

Muchos de estos medicamentos actúan por otros mecanismos que también pueden contribuir a los efectos sedantes y aumentar el riesgo de neumonía. El efecto anticolinérgico también puede contribuir a la producción de atelectasias en el contexto de una infección respiratoria vírica.

Analgésicos opiáceos

Los analgésicos opiáceos causan depresión respiratoria con la hipoventilación pulmonar resultante; algunos de ellos (codeína, morfina, fentanilo y metadona) también tienen efectos inmunosupresores. Incrementan el riesgo de neumonía y la mortalidad respiratoria en un 40 a 75%.^{26,27,28}

En 2018, unos 50 millones de personas en EEUU (15% de la población adulta, 25% entre los mayores de 65 años) recibieron una media de 3,4 prescripciones de analgésicos opiáceos, y 10 millones de personas reconocían consumo exagerado de analgésicos de prescripción médica.²⁹ En Europa en los últimos años el consumo de opiáceos suaves y fuertes ha aumentado, sobre todo entre las personas de edad avanzada.^{30,31} Fentanilo y morfina son los opiáceos fuertes más consumidos, y más recientemente oxycodona. El tramadol, que es también inhibidor de la recaptación de serotonina, es el opiáceo suave más consumido. En dos estudios observacionales de publicación reciente, el consumo de tramadol, comparado con el de AINE, se asoció a una mortalidad 1,6 a 2,6 veces más alta,^{32,33} sobre todo en pacientes con infección y en pacientes con enfermedad respiratoria.

Hipnóticos y sedantes

Varios estudios han mostrado incrementos del riesgo de neumonía de 20%³⁴ a 54%³⁵ en consumidores de hipnóticos y sedantes, sobre todo los que se consumen junto con otros fármacos que deprimen el sistema nervioso central (por ej., opiáceos, gabapentinoides).

En los países europeos de la OCDE, el consumo nacional de hipnóticos y sedantes muestra amplia variabilidad internacional, desde 5 DDD por 1.000 habitantes y día en Austria, a 68 en Portugal,³⁶ y se concentra en las personas de edad avanzada. En Cataluña, un 38% de los mayores de 70 años consume por lo menos uno de estos fármacos.³⁷

Antidepresivos

En un estudio de cohortes en más de 130.000 pacientes, se registró un aumento de 15% de la morbilidad respiratoria y un aumento de 26% de la mortalidad respiratoria en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) expuestos a antidepresivos ISRS.³⁸ En otros estudios se ha registrado un aumento del riesgo en pacientes expuestos a la vez a antidepresivo y a otros depresores de sistema nervioso central.

En parte, estos resultados pueden ser consecuencia de las alteraciones rinofaríngeas de naturaleza extrapiramidal que estos fármacos pueden causar, lo que llevó a que en ensayos clínicos sobre un antidepresivo ISRS, un 5 a 10% de los pacientes fueran diagnosticados de rinofaringitis cuando en realidad se trataba de efectos de la distonía. En presencia de un riesgo de COVID-19, un error diagnóstico puede ser causa de problemas.

En los países europeos de la OCDE, el consumo de antidepresivos varía desde 11 DDD por 1.000 y día en Letonia, a 98 en Islandia.³⁶ En el Reino Unido entre 2008 y 2018 el número de prescripciones de antidepresivos se dobló.³⁹

Gabapentina y pregabalina

En diciembre de 2019 la FDA advirtió de un aumento de riesgo de neumonía e insuficiencia respiratoria grave asociada al consumo de gabapentinoides, sobre todo asociados a analgésicos opiáceos, hipnóticos y sedantes, antidepresivos y antihistamínicos.⁴⁰ En 2017 la EMA modificó la ficha técnica de gabapentina, e incluyó advertencias de depresión respiratoria grave, que puede afectar hasta a 1 de cada 1.000 pacientes tratados.^{41,42}

La ficha técnica de gabapentina afirma que la incidencia de infecciones víricas en ensayos clínicos fue "muy frecuente" (más de 1 de cada 10 personas tratadas), y que la incidencia de neumonía y de infección respiratoria fue "frecuente" (entre 1 de cada 10 y 1 de cada 100). La ficha técnica de pregabalina advierte que en los pacientes tratados la incidencia de rinofaringitis es "frecuente" (entre 1 de cada 10 y 1 de cada 100).⁴³

Gabapentina y pregabalina tienen una eficacia limitada en el tratamiento del dolor neuropático, y son ineficaces en sus principales usos (no autorizados) en la práctica: el dolor de espalda con posible radiculopatía.^{44,45,46} A pesar de todo ello, desde 2002 el consumo se ha más que triplicado en EEUU,^{47,48} en el Reino Unido⁴⁹ y en otros países europeos,^{50,51} a menudo en combinación con analgésicos opiáceos e hipnóticos.⁵²

Inhibidores de la bomba de protones (IBP, omeprazol y análogos)

La reducción de la acidez gástrica y el aumento de la colonización bacteriana gástrica e intestinal inducida por estos fármacos también pueden incrementar el riesgo de neumonía. Dos metanálisis de estudios observacionales han mostrado incrementos de 34%⁵³ a 50%.⁵⁴ Estudios más recientes han confirmado la magnitud de este riesgo.^{55,56,57}

Numerosos estudios han mostrado un aumento disparado del consumo de IBP en los últimos años. Un 30% de la población en Francia,⁵⁸ un 15% en el Reino Unido,⁵⁹ un 19% en Cataluña,⁶⁰ un 7% en Dinamarca⁶¹ o un 15% en Islandia⁶² reciben IBP sin justificación aparente en una tercera parte de los casos. Es por lo tanto esencial identificar a los pacientes que no necesitan estos fármacos, pero también es necesario ser consciente del rebote de los síntomas gástricos y de ansiedad que puede aparecer con su retirada.

Quimioterápicos antineoplásicos e inmunosupresores

Los pacientes que reciben estos fármacos son más susceptibles a las infecciones víricas y no víricas, y en general no deben abandonar el tratamiento. Sin embargo, entre un 20 y un 50% de los pacientes con cáncer incurable recibe quimioterapia en los 30 días anteriores a su fallecimiento. En pacientes con cáncer terminal, el uso de quimioterapia paliativa unos meses antes de la muerte da lugar a mayor riesgo de necesitar ventilación mecánica y resucitación cardiopulmonar, y de morir en una unidad de cuidados intensivos.⁶³ En el contexto de la pandemia por COVID-19, pacientes, cuidadores y oncólogos deben tener mayor conciencia de los posibles riesgos para ellos y para los demás de planificar y proseguir una quimioterapia paliativa.

Muchos pacientes también reciben inmunosupresores para patologías inflamatorias crónicas como psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal o artritis reumática de gravedad leve o moderada, a pesar de que estos fármacos sólo están indicados en pacientes con enfermedad grave que no responde a los tratamientos de primera línea. Muchos de estos pacientes podrían beneficiarse de una retirada escalonada o una pausa de sus tratamientos durante un tiempo, con seguimiento de su estado clínico.

Los corticoides, tanto sistémicos como inhalados y en ocasiones tópicos o en gotas oculares, tienen efecto inmunosupresor e incrementan el riesgo de neumonía en pacientes con asma y en pacientes con EPOC.^{64,65} Los pacientes con asma no deben abandonar los corticoides, pero muchos pacientes reciben corticoides inhalados para infecciones respiratorias altas. Por ejemplo, en Cataluña cada año 35.000 menores de 15 años recibieron una prescripción de un corticoide inhalado, para uso ocasional y aparentemente injustificado⁶⁶ (excepto para la laringitis con estridor). Análogamente, una parte de los pacientes con EPOC no obtiene ningún efecto beneficioso de los corticoides inhalados, y puede evitarlos. En un estudio, la retirada de los corticoides inhalados se siguió de una disminución de 37% en la incidencia de neumonía.⁶⁷

Inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) y bloqueadores de la angiotensina (ARA-2)

Aparte del debate sobre un posible incremento del riesgo de complicaciones asociado a los IECA y los ARA-2,^{68,69} un estudio publicado en 2012, con 1.039 casos y 2.022 controles, no halló aumento del riesgo de neumonía adquirida en la comunidad asociado a estos fármacos.⁷⁰

En pacientes con insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica o hipertensión, parece más importante ajustar el tratamiento para limitar el número de medicamentos a los necesarios, que retirar IECA y ARA-2.

¿Ibuprofeno o paracetamol para la fiebre?

Dados los efectos de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), es biológicamente plausible que las complicaciones respiratorias, sépticas y cardiovasculares de la neumonía sean más frecuentes y graves si la fiebre es tratada con un AINE en lugar de paracetamol. En ensayos clínicos y en estudios observacionales se ha registrado una mayor incidencia de infecciones respiratorias altas y bajas asociadas a AINE,⁷¹ y la ficha técnica de varios AINE advierte de ello. Estas infecciones respiratorias bajas son causadas por virus de la gripe y otros (entre ellos los

coronavirus del resfriado común⁷²), y los AINE pueden haber contribuido a muchas muertes al año en todo el mundo. Hay argumentos poderosos que indican que en la pandemia de gripe de 1918 el consumo indiscriminado de dosis altas de ácido acetilsalicílico contribuyó a la elevada mortalidad.⁷³ Aunque en la actualidad no se usan estas dosis, la experiencia es aleccionadora.

Consumo concomitante de varios fármacos

En la medicina contemporánea el consumo concomitante de varios de los fármacos mencionados en este informe es frecuente, y en este caso el riesgo de neumonía se multiplica.⁷⁴ El uso simultáneo de varios fármacos, sobre todo en personas de edad avanzada, ha sido asociado de manera general a mayores tasas de ingreso hospitalario y de mortalidad.^{75,76}

En particular, el consumo de un IBP con uno o más psicofármacos parece ser altamente prevalente en las residencias,⁷⁷ en donde el riesgo de contagio y de neumonía es más alto.

Los analgésicos opiáceos, los antipsicóticos y los antidepresivos tienen efectos sobre el corazón, y alargan el intervalo QT del ECG. Azitromicina e hidroxiquina también alargan el intervalo QT, y la adición de estos fármacos al tratamiento del paciente puede ser causa de problemas.

Conclusiones

Varios medicamentos de consumo común, como antipsicóticos y antidepresivos, analgésicos opiáceos, anticolinérgicos, gabapentinoides, inhibidores de la bomba de protones y corticoides inhalados pueden incrementar el riesgo de neumonía en 1,2 a 2,7 veces.

Los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de recibir uno o más de estos fármacos. Con frecuencia estos tratamientos son ineficaces, son prescritos durante períodos innecesariamente largos, a dosis erróneas o para indicaciones no autorizadas.

Aunque el consumo de estos fármacos muestra amplia variabilidad internacional, su prevalencia de uso en las personas de edad avanzada es a menudo de más de 10%, y en ocasiones alcanza 40-50%. Siendo este consumo tan elevado, con una incidencia basal elevada de infección vírica y de neumonía pueden tener un efecto negativo significativo sobre la salud pública, y el número de víctimas puede ser del orden de centenas por millón de habitantes.

En la situación actual de pandemia, los tratamientos innecesarios y dañinos deben ser revisados y eventualmente detenidos.

- Es urgente revisar y detener temporalmente el consumo de psicofármacos (sobre todo antipsicóticos), fármacos anticolinérgicos y analgésicos opiáceos, y hacer seguimiento del paciente.
- Es especialmente importante revisar la medicación de las personas que viven en residencias.
- Durante la actual pandemia de COVID-19, todos los medicamentos deben ser críticamente revisados, y desprescritos cuando sea posible, con el fin de disminuir no sólo el riesgo de neumonía y sus complicaciones, sino también otros efectos adversos que son causa frecuente de ingreso hospitalario (por ej., fracturas).
- Es urgentemente necesario realizar revisiones sistemáticas detalladas de ensayos clínicos y estudios observacionales sobre la asociación entre exposición a fármacos y riesgo de neumonía y sus complicaciones.

- También es necesario organizar colaboración con el fin de dar apoyo a los profesionales sanitarios para el ajuste de los planes de medicación a la situación de pandemia, y desarrollar colaboración internacional en investigación observacional de los factores de riesgo de neumonía y de muerte por neumonía.

-
- ButlletíGroc, 2016. Antipsicòtics: mala ciencia, pseudoinnovació, prescripció desbordada y yatrogenia. <https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/es/bg293-4.16e.pdf>
 - Trifiró G, Sultana J, Spina E. Are the safety profiles of antipsychotic drugs used in dementia the same? An updated review of observational studies. *Drug Safety* 2014;37:501-20. doi:<https://doi.org/10.1007/s40264-014-0170-y>
 - Knol W, van Marum R, Jansen P, et al. Antipsychotic drug use and risk of neumonía in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:661-66. doi:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18266664>
 - Trifiró G, Gambassi G, Sen EF, et al. Association of community-acquired neumonía with antipsychotic drug use in elderly patients: A nested case-control study. *Ann Intern Med* 2010;152:418-25. doi:10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00006. <https://annals.org/aim/fullarticle/745702/association-community-acquired-neumonía-antipsychotic-drug-use-elderly-patients-nested>
 - Mehta S, Pulungan Z, Jones BT, Teigland C. Comparative safety of atypical antipsychotics and the risk of neumonía in the elderly. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2015;24:1271-80. <https://doi-org.are.uab.cat/10.1002/pds.3882>
 - Nosè M, Recla E, Trifiró G, Barbui C. Antipsychotic drug exposure and risk of neumonía: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2015;24:812-20. <https://onlinelibrary-wiley-com.are.uab.cat/doi/full/10.1002/pds.3804>
 - Schneider LS, Dagerman K, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005;294:1934-43. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/201714>
 - European Medicines Agency, 2008. CHMP Assessment Report on conventional antipsychotics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054057.pdf
 - AEMPS, 2008. Antipsicòtics clàssics y aumento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia. Nota Informativa Ref 2008/19. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/docs/NI_2008-19_antipsicoticos.pdf
 - Oteri A, Mazzaglia G, Pechioli S, et al. Prescribing pattern of antipsychotic drugs during the years 1996–2010: a population based database study in Europe with a focus on torsadogenic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:487-97. doi:10.1111/bcp.12955. <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.12955>
 - Gjerden P, Bramness JG, Tvette IF, et al. The antipsychotic agent quetiapine is increasingly not used as such: dispensed prescripcions in Norway 2004–2015. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:1173-79. doi:10.1007/s00228-017-2281-8. <https://link-springer-com.are.uab.cat/article/10.1007/s00228-017-2281-8>
 - Asensio C, Escoda N, Sabaté M, et al. Prevalence of use of antipsychotic drugs in the elderly in Catalonia. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74:1185-86. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2469-6>
 - CatSalut, 2016. Riscos de l'ús de d'antipsicòtics en gent gran. <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/riscos-us-antipsicotics-en-gent-gran/>
 - Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006;355:1525-38. doi:10.1056/NEJMoa061240 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa061240>
 - Marston L, Nazareth I, Petersen I, et al. Prescribing of antipsychotics in UK primary care: a cohort study. *BMJ Open* 2014;4:e006135. <https://bmjopen.bmj.com/content/4/12/e006135.info>
 - Helvik A-S, Šaltytė Benth J, Wu B, et al. Persistent use of psychotropic drugs in nursing home residents in Norway. *BMC Geriatr* 2017;17:52. doi:<https://doi.org/10.1186/s12877-017-0440-5> <https://bmgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-017-0440-5>

-
- 17 Brett J, Karanges EA, Daniels B, et al. Psychotropic medication use in Australia, 2007 to 2015: changes in annual incidence, prevalence and treatment exposure. *Aust N Z J Psychiatry* 2017;51:990-99. doi:10.1177/0004867417721018. <https://doi.org/10.1177/0004867417721018>
- 18 Montastruc F, Bénard-Larivière A, Noize P, et al. Antipsychotics use: 2006–2013 trends in prevalence and incidence and characterization of users. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74:619-26. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2406-0>
- 19 Chatterjee S, Carnahan RM, Chen H, et al. Anticolínérgico medication use and risk of neumonía in elderly adults: a nested case–control study. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:394-400. <https://doi-org.ure.uab.cat/10.1111/jgs.13932>
- 20 Paul KJ, Walker RL, Dublin S. Anticolínérgico medications and risk of community-acquired neumonía in elderly adults: a population-based case–control study *J Am Geriatr Soc* 2015;63:476-85. <https://doi-org.ure.uab.cat/10.1111/jgs.13327>
- 21 ButlletíGroc, 2005. Riesgos de los fármacos anticolínérgicos en personas de edad avanzada. <https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/es/bg281.15e.pdf>
- 22 Lönnroos E, Gnjidic D, Hilmer SN, et al. Drug burden index and hospitalization among community-dwelling older people. *Drugs & Aging* 2012;29:395-404. doi:10.2165/11631420-000000000-00000.
- 23 Herr M, Sirven N, Grondin H, et al. Frailty, polypharmacy, and potentially inappropriate medications in old people: findings in a representative sample of the French population. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:1165-72. <https://link-springer-com.ure.uab.cat/article/10.1007/s00228-017-2276-5>
- 24 Byrne CJ, Walsh C, Cahir C, et al. Anticolínérgico and sedative drug burden in community-dwelling older people: a national database study. *BMJ Open* 2018;8(7):e022500. doi:10.1136/bmjopen-2018-022500.
- 25 CatSalut, 2016. Riscos de fàrmacs que empitjoren la funció cognitiva en gent gran: hipnosedants, anticolínérgics i estatines (juliol 2016). <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/riscos-de-farmacs-que-empitjoren-la-funcio-cognitiva-en-gent-gran-hipnosedants-anticolinerqics-i-estatives/>
- 26 Dublin S, Walker RL, Jackson ML, et al. Use of opiáceos or benzodiazepines and risk of neumonía in older adults: A population-based case–control study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1899-907. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03586.x. <https://doi-org.ure.uab.cat/10.1111/j.1532-5415.2011.03586.x>
- 27 Wiese AD, Griffin MR, Schaffner W, et al. Opiáceo analgesic use and risk for invasive pneumococcal diseases: A nested case-control study. *Ann Intern Med* 2018;168:396-404. doi:10.7326/M17-1907. <https://annals.org/aim/fullarticle/2672601/opiaceo-analgesic-use-risk-invasive-pneumococcal-diseases-nested-case-control>
- 28 Vozoris NT, Wang X, Fisher HD, Bell CM, et al. Incident opiáceo drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD. *Eur Respir J* 2016;48:683-93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27418553>
- 29 CDC, 2019. Annual surveillance report of drug-related risks and outcomes — United States surveillance special report. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. <https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdf/pubs/2019-cdc-drug-surveillance-report.pdfpdf>
[iconhttps://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6911a4.htm?s_cid=mm6911a4_w](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6911a4.htm?s_cid=mm6911a4_w)
- 30 Hider-Mlynarz K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:1324-34. <https://doi.org/10.1111/bcp.13564https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.13564>
- 31 CatSalut, 2017. Riscos associats a l'ús concomitant d'opiáceos i benzodiazepines. <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/Riscos-associats-a-lus-concominant-dopiaceoes-i-benzodiazepines/>
- 32 Zeng C, Dubreuil M, LaRochelle MR, et al. Association of tramadol with all-cause mortality among patients with osteoarthritis. *JAMA* 2019;321:969-82. doi:10.1001/jama.2019.1347. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2727448>
- 33 Jeong S, Tchoe HJ, Shin JY. All-cause mortality associated with tramadol use: a case-crossover study. *Drug Safety* 2019;42:785-96. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-018-00786-y>

-
- ³⁴ Taipale H, Tolppanen A-M, Koponen M, et al. Risk of neumonía associated with incident benzodiazepine use among community-dwelling adults with Alzheimer disease. *Can Med Assoc J* 2017;189:E519-E529. doi:[10.1503/cmaj.160126](https://doi.org/10.1503/cmaj.160126)
- ³⁵ Obiora E, Hubbard R, Sanders RD, Myles PR. The impact of benzodiazepines on occurrence of neumonía and mortality from neumonía: a nested case-control and survival analysis in a population-based cohort. *Thorax* 2013;68:163-70. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202374 <https://thorax.bmj.com/content/68/2/163>
- ³⁶ Simó Miñana J. Uso de psicofármacos en España y Europa (2000-2015), 2018. <http://saludinerop.blogspot.com/2018/04/uso-de-psicofarmacos-en-espana-y-europa.html>. (Accessed 28 March 2020).
- ³⁷ CatSalut, 2016. Riscos associats a l'ús simultani de diversos psicofàrmacs en gent gran (I). <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/riscos-associats-a-lus-simultani-de-diversos-psicofarmacos-en-gent-gran-i-desembre-16/>
- ³⁸ Vozoris NT, Wang X, Austin PC, et al. Serotonergic antidepressant use and morbidity and mortality among older adults with COPD. *Eur Respir J* 2018;52:1800475. doi:10.1183/13993003.00475-2018 <https://erj.ersjournals.com/content/52/1/1800475>
- ³⁹ Iacobucci G. NHS prescribed record number of antidepressants last year. *BMJ* 2019;364:l1508. doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.l1508><https://www.bmj.com/content/364/bmj.l1508>
- ⁴⁰ U.S. Food and Drug Administration. FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR). 30 January 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-serious-breathing-problems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentin-neurontin> (Accessed 29 March 2020).
- ⁴¹ Gabapentin and risk of severe respiratory depression. *Drug and Therapeutics Bulletin*. 2018;56:3-4. doi:10.1136/dtb.2018.1.0571. <http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2018.1.0571>
- ⁴² European Medicines Agency, 2017. PRAC recommendations on signals [online]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2017/06/WC500229504.pdf (Accessed 27 March 2020).
- ⁴³ European Medicines Agency. SPC Lyrica. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lyrica-epar-product-information_en.pdf. (Accessed 27 March 2020).
- ⁴⁴ Goodman CW, Brett AS. A clinical overview of off-label use of gabapentinoid drugs. *JAMA Intern Med* 2019;179:695-701. doi:10.1001/jamainternmed.2019.0086.
- ⁴⁵ Attal N, Barrot M. Is pregabalin ineffective in acute or chronic sciatica? *N Engl J Med* 2017;376:1169-70. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1701147>
- ⁴⁶ Mathieson S, Chiro M, Maher CG, et al. Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica. *N Engl J Med* 2017;376:1111-20. <https://www.nejm.org/search?q=376%3A1111>
- ⁴⁷ Johansen ME. Gabapentinoid use in the United States 2002 through 2015. *JAMA Intern Med* 2018;178:292-94. doi:10.1001/jamainternmed.2017.7856. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2666788>
- ⁴⁸ Goodman CW, Brett AS. Gabapentin and pregabalin for pain – Is increased prescribing a cause for concern? *N Engl J Med* 2017;377:411-14. doi:10.1056/NEJMp1704633. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1704633>
- ⁴⁹ Montastruc F, Loo SY, Renoux C. Trends in first gabapentin and pregabalin prescriptions in primary care in the United Kingdom, 1993-2017. *JAMA* 2018;320:2149-95. doi:10.1001/jama.2018.12358. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2716548>
- ⁵⁰ Ferrer-Argelés P, Rafaniello C, Sabaté M, et al. Cross-national comparison of antiepileptic drug use: Catalonia, Denmark and Norway, 2007-2011. *EpidemiolBiostatPubl Health* 2014;11:e9405-1-e9405-9. doi:<https://doi.org/10.2427/9405>. <https://ebph.it/article/view/9405>
- ⁵¹ Ortiz de Landaluce L, Carbonell P, Asensio C, et al. Gabapentin and pregabalin and risk of atrial fibrillation in the elderly: A population-based cohort study in an electronic prescription database. *Drug Safety* 2018;41:1325-31. doi:10.1007/s40264-018-0695-6.

-
- ⁵² U.S. Food and Drug Administration. FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR). 30 January 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-serious-breathing-problems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentin-neurontin> (Accessed 29 March 2020).
- ⁵³ Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of neumonía: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:310-19. doi:<https://doi.org/10.1503/cmaj.092129>
- ⁵⁴ Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, et al. Risk of community-acquired neumonía with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0128004. doi:10.1371/journal.pone.0128004. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0128004>
- ⁵⁵ Othman F, Crooks CJ, Card TR. Community acquired neumonía incidence before and after proton pump inhibitor prescripci3n: population based study. *BMJ* 2016;355:i5813. doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.i5813>
- ⁵⁶ Herzig SJ, Doughty C, Marchina S, et al. Acid-suppressive medication use in acute stroke and hospital-acquired neumonía. *Ann Neurol* 2014;76:712-18. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.24262>
- ⁵⁷ Bateman BT, Bykov K, Choudhry NK, et al. Type of stress ulcer prophylaxis and risk of nosocomial neumonía in cardiac surgical patients: cohort study. *BMJ* 2013;347:f5416. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5416>
- ⁵⁸ Lassalle M, Le Tri T, Bardou M, et al. Use of proton pump inhibitors in adults in France: a nationwide drug utilization study. *Eur J Clin Pharmacol* 2020;76:449-57. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02810-1>
- ⁵⁹ Othman F, Card TR, Crooks CJ. Proton pump inhibitor prescribing patterns in the UK: a primary care database study. *PharmacoepidemiolDrug Safety* 2016;25:1079-87. <https://doi.org/10.1002/pds.4043>
- ⁶⁰ CatSalut, 2015. Inhibidors de la bomba de protons idèficit de vitamina B12. <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/sequestat/fitxes-sequestat/inhibidors-de-la-bomba-de-protons/>
- ⁶¹ Pottegård A, Broe A, Hallas J et al. Use of proton-pump inhibitors among adults: a Danish nationwide drug utilization study. *Ther Adv Gastroenterol* 2016;9:671-78. <https://doi.org/10.1177/1756283X16650156>
- ⁶² Hálfðánarson ÓÖ, Pottegård A, Björnsson ES, et al. Proton-pump inhibitors among adults: a nationwide drug-utilization study. *Ther Adv Gastroenterol* 2018;11:1756284818777943. <https://doi.org/10.1177/1756284818777943>
- ⁶³ Wright AA, Zhang B, Keating NL, et al. Associations between palliative chemotherapy and adult cancer patients' end of life care and place of death: prospective cohort study. *BMJ* 2014;348:g1219. doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.g1219>
- ⁶⁴ Qian CJ, Coulomb J, Suissa S, Ernst P. Neumonía risk in asthma patients using inhaled corticosteroids: a quasi-cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:2077-86. <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.13295>
- ⁶⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2016. Revisi3n sobre el riesgo de neumonía asociado a la administraci3n de corticoides inhalados para el tratamiento de la EPOC. 18 March 2016. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_06-corticoides.pdf
- ⁶⁶ CatSalut, 2016. Estimulants β-adrenèrgics de llarga durada en el tractament de l'asma en nens. <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/sequestat/fitxes-sequestat/estimulants-adrenergics-de-llarga-durada-en-el-tractament-de-lasma-en-nens/>
- ⁶⁷ Suissa S, Coulombe J, Ernst P. Discontinuation of inhaled corticosteroids in COPD and the risk reduction of neumonía. *Chest* 2015;148:1177. doi: 10.1378/chest.15-0627. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26110239>

-
- ⁶⁸ Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020;11. doi:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
- ⁶⁹ American Heart Association, Heart Failure Society of America, American College of Cardiology. American Heart Association webpage 2020:1 <https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contrast-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician>
- ⁷⁰ Dublin S, Walker RL, Jackson ML, et al. Use of opiáceos or benzodiazepines and risk of neumonía in older adults: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2012;21:1173-82. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03586.x. <https://onlinelibrary-wiley-com.ure.uab.cat/doi/10.1002/pds.3340>
- ⁷¹ Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* 2020;368:m1086. <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1086>
- ⁷² Ioannidis JPA. A fiasco in the making? As the coronavirus pandemic takes hold, we are making decisions without reliable data. *STAT Daily Recap* 17 March 2020. <https://www.statnews.com/2020/03/17/a-fiasco-in-the-making-as-the-coronavirus-pandemic-takes-hold-we-are-making-decisions-without-reliable-data/>
- ⁷³ Starko KM. Salicylates and pandemic influenza mortality, 1918–1919 *Pharmacology, pathology, and historic rvidence*. *Clin Infect Dis* 2009;49:1405-10. <https://doi.org/10.1086/606060>
- ⁷⁴ Gau JT, Acharya U, Khan S, Heh V, et al. Pharmacotherapy and the risk for community-acquired neumonía. *BMC Geriatr* 2010;10:45. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-10-45>
- ⁷⁵ Wang P, Wang Q, Li F, Bian M, Yang K. Relationship between potentially inappropriate medications and the risk of hospital readmission and death in hospitalized older patients. *Clin Interv Aging* 2019;14:1871-78. doi:10.2147/CIA.S218849. eCollection 2019. doi:[10.2147/CIA.S218849](https://doi.org/10.2147/CIA.S218849)<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6839805/>
- ⁷⁶ Montané E, Arellano AL, Sanz Y, et al. Drug-related deaths in hospital inpatients: A retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84:542-52. doi:10.1111/bcp.13471.
- ⁷⁷ CatSalut, 2016. Riscos associats a l'ús simultani de diversos psicofàrmacs en gent gran (II). <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/riscos-associats-a-lus-simultani-de-diversos-psicofarmacs-en-gent-gran-II-desembre-16/>