

EN LA PANDÈMIA PER SARS-CoV-2, CAL PRUDÈNCIA AMB FÀRMACS DE CONSUM FREQUENT QUE INCREMENTEN EL RISC DE PNEUMÒNIA.

Joan-Ramon Laporte, M.D.

Professor Emèrit de Farmacologia Clínica, Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia.
Universitat Autònoma de Barcelona.

Fundació Institut Català de Farmacologia. Centro Col·laborador de l'OMS per a la Recerca i la Formació en Farmacoepidemiologia.

jrl@icf.uab.cat

David Healy, M.D., FRCPsych

Professor, Departamento de Medicina de Familia

McMaster University

Hamilton, Canadà.

En l'actual situació de pandèmia por SARS-CoV-2, és absolutament necessari evitar en lo possible la pneumònia/pneumonitis y els seus factors de risc. El consum de diversos medicaments d'ús comú augmenta el risc y les complicacions de la pneumònia.

Els medicaments poden augmentar el risc de pneumònia o pneumonitis perquè deprimeixen la immunitat i altres mecanismes de protecció (per ex., immunosupressors, antipsicòtics alguns analgèsics opiacis, inhibidors de la bomba de protons (IBP), perquè produeixen sedació, que pot augmentar el risc d'aspiració, perquè deprimeixen la ventilació pulmonar i afavoreixen l'aparició d'atelectasis (per ex., analgèsics opiacis, fàrmacs anticolinèrgics, psicofàrmacs), o per una combinació d'aquests mecanismes.

L'impacte sanitari de l'associació entre exposició a determinats fàrmacs i infecció o pneumònia depèn de la prevalença d'ús de cada fàrmac, la magnitud del risc relatiu i la incidència basal d'infecció o pneumònia.

Fàrmacs que augmenten el risc de pneumònia

Antipsicòtics (AP)

Els antipsicòtics (aripirazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, haloperidol entre altres) s'associen a un risc 1,7 a 3 vegades més gran d'ingrés hospitalari per pneumònia,^{1,2,3,4,5,6} i de mortalitat per pneumònia. Atès que el risc associat als AP de segona generació no és més baix que el dels de primera generació, s'ha proposat que els principals mecanismes són la sedació i la hipoventilació resultant, els efectes anticolinèrgics i els seus efectes sobre la immunitat, més que els efectes extrapiramidals. A més aquests fàrmacs poden ser causa de discinèsia respiratòria, que pot ser confosa amb asma o altres malalties pulmonars i donar lloc a un tractament inadequat.

Vistos els danys induïts pel consum d'AP per al tractament simptomàtic de l'agressió i els símptomes psicòtics en gent gran en residències,^{7,8} l'any 2008 les agències reguladores europees van recomanar limitar la seva prescripció a pacients que no responen a altres intervencions, i reconsiderar-la en cada visita posterior, amb seguiment estret del pacient.⁹ Malgrat aquests advertiments, els AP són majoritàriament prescrits a gent gran en indicacions no autoritzades,¹⁰ a dosis inadequades i durant períodes massa llargs.^{11,12,13} En aquestes situacions, els danys causats són considerables.¹⁴ La variabilitat internacional en el seu consum^{15,16,17,18} probablement és més determinada per la seva prescripció en indicacions no autoritzades que per variabilitat en la prevalença de trastorns mentals.

Per exemple, a Catalunya unes 90.000 persones de més de 70 anys reben tractament continuat amb AP (mitjana de set subministraments mensuals per any). D'aquestes, unes 22.000 viuen en residències. Si es pren l'estimador més baix de risc relatiu, d'1,7, si la incidència anual de pneumònia en els no exposats és de 10% en una residència, la incidència en els exposats serà de 17%, i serien d'esperar 70 casos addicionals de pneumònia per cada 1.000 pacients tractats

(de 100 a 170). Per a 20.000 persones exposades que visquin en residències, el nombre anual de casos addicionals seria $70 \times 20 = 1.400$.

És important recordar també que metoclopramida, proclorperazina i molts altres fàrmacs prescrits per a la nàusea i altres molèsties intestinals són essencialment antipsicòtics, i poden ser causa de discinèsia tardana i respiratòria, així com d'altres problemes que es deriven del consum d'aquests fàrmacs.

Fàrmacs anticolinèrgics

El consum de fàrmacs anticolinèrgics incrementa el risc de pneumònia en 1,6 a 2,5 vegades.^{19,20,21}

Diversos fàrmacs de diferents grups terapèutics tenen efectes anticolinèrgics: antihistamínic H1 (per ex., clorfenamina, difenhidramina, hidroxicina), antidepressius (per ex., amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, paroxetina), antiespasmòdics urinaris (per ex., flavoxat, oxibutinina, tolterodina), antiespasmòdics gastrointestinals (per ex., diciclovina, hioscina), medicaments per al vertigen (per ex., meclizina, prometacina), antipsicòtics (sobretot clorpromazina, clozapina, olanzapina i quetiapina), antiparkinsonians (per ex., amantadina, biperidèn, trihexifenidil), analgèsics opiacis, antiepilèptics (carbamazepina, oxcarbazepina) i altres.

Els fàrmacs anticolinèrgics són prescrits amb freqüència a gent gran. Les estimacions publicades sobre prevalença de consum van de 4,3% a més de 20%.^{22,23,24,25} El patró de consum varia d'un país a l'altre, essent codeïna (associada a paracetamol), antidepressius (amitriptilina, dosulepina, paroxetina) i urològics (predominantment oxibutinina i tolterodina) els de més prevalença de consum.

Molts d'aquests medicaments actuen per altres mecanismes que també poden contribuir als efectes sedants i augmentar el risc de pneumònia. L'efecte anticolinèrgic també pot contribuir a la producció d'atelectàsis en el context d'una infecció respiratòria vírica.

Analgèsics opiacis

Els analgèsics opiacis causen depressió respiratòria amb la hipoventilació pulmonar resultant; alguns d'ells (codeïna, morfina, fentanil i metadona) també tenen efectes immunosupressors. Incrementen el risc de pneumònia i la mortalitat respiratòria en un 40 a 75%.^{26,27,28}

L'any 2018, uns 50 milions de persones als EUA (15% de la població adulta, 25% entre els més grans de 65 anys) reberen una mitjana de 3,4 prescripcions d'analgèsics opiacis, i 10 milions de persones reconeixien consum exagerat d'analgèsics de prescripció mèdica.²⁹ A Europa en els últims anys el consum d'opiacis suaus y forts ha augmentat, sobretot entre la gent gran.^{30,31} Fentanil i morfina son els opiacis forts més consumits, i més recentment oxicodona. El tramadol, que és també inhibidor de la recaptació de serotonina, és l'opiaci suau més consumit. En dos estudis observacionals de publicació recent, el consum de tramadol, comparat amb el d'AINE, es va associar a una mortalitat 1,6 a 2,6 vegades més alta,^{32,33} sobretot en pacients amb infecció i en pacients amb malaltia respiratòria.

Hipnòtics i sedants

Diversos estudis han mostrat increments del risc de pneumònia de 20%³⁴ a 54%³⁵ en consumidors d'hipnòtics i sedants, sobretot quan són consumits junt amb altres fàrmacs que deprimeixen el sistema nerviós central (per ex., opiacis, gabapentinoides).

Als països europeus de l'OCDE, el consum nacional d'hipnòtics i sedants mostra àmplia variabilitat internacional, des de 5 DDD per 1.000 habitants i dia a Àustria, a 68 a Portugal,³⁶ i es concentra en la gent gran. A Catalunya, un 38% dels més grans de 70 anys consumeix com a mínim un d'aquests fàrmacs.³⁷

Antidepressius

En un estudi de cohorts en més de 130.000 pacients, es va registrar un augment de 15% de la morbiditat respiratòria i un augment de 26% de la mortalitat respiratòria en pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) exposats a antidepressius ISRS.³⁸ En altres estudis s'hi ha registrat un augment del risc en pacients exposats a la vegada a antidepressiu i a altres depressors de sistema nerviós central.

En part, aquests resultats poden ser conseqüència de les alteracions rinofaríngees de naturalesa extrapiramidal que aquests fàrmacs poden causar, que va determinar que en assaigs clínics sobre un determinat antidepressiu ISRS, un 5 a 10% dels pacients fossin diagnosticats de rinofaringitis quan en realitat es tractava d'efectes de la distonia. En presència d'un risc de COVID-19, un error diagnòstic pot ser causa de problemes.

Als països europeus de l'OCDE, el consum d'antidepressius varia des de 11 DDD per 1.000 habitants i dia a Letònia, a 98 a Islàndia.³⁶ Al Regne Unit, entre 2008 i 2018 el nombre de prescripcions d'antidepressius es va doblar.³⁹

Gabapentina i pregabalina

El desembre de 2019 la FDA va advertir d'un augment de risc de pneumònia i insuficiència respiratòria greu associada al consum de gabapentinoides, sobretot si es consumeixen associats a analgèsics opiacis, hipnòtics i sedants, antidepressius i antihistamínics.⁴⁰ L'any 2017 la EMA va modificar la fitxa tècnica de gabapentina, i va incloure advertiments de depressió respiratòria greu, que pot afectar fins a 1 de cada 1.000 pacients tractats.^{41,42}

La fitxa tècnica de gabapentina afirma que la incidència d'infeccions víriques en assaigs clínics va ser "molt freqüent" (més d'1 de cada 10 persones tractades), i que la incidència de pneumònia i d'infecció respiratòria va ser "freqüent" (entre 1 de cada 10 i 1 de cada 100). La fitxa tècnica de pregabalina adverteix que en els pacients tractats la incidència de rinofaringitis és "freqüent" (entre 1 de cada 10 i 1 de cada 100).⁴³

Gabapentina i pregabalina tenen una eficàcia limitada en el tractament del dolor neuropàtic, i són ineficaces en els seus usos principals (no autoritzats) en la pràctica: el dolor d'esquena amb possible radiculopatia.^{44,45,46} A pesar de tot això, des de 2002 el seu consum s'ha multiplicat per més de tres als EUA,^{47,48} al Regne Unit⁴⁹ i a altres països europeus,^{50,51} sovint en combinació amb analgèsics opiacis i hipnòtics.⁵²

Inhibidors de la bomba de protons (IBP, omeprazol i anàlegs)

La reducció de l'acidesa gàstrica i l'augment de la colonització bacteriana gàstrica i intestinal induïda per aquests fàrmacs també pot incrementar el risc de pneumònia. Dues metanàlisis d'estudis observacionals han mostrat increments de 34%⁵³ a 50%.⁵⁴ Estudis més recents han confirmat la magnitud d'aquest risc.^{55,56,57}

Nombrosos estudis han mostrat un augment disparat del consum d'IBP en els últims anys. Un 30% de la població en França,⁵⁸ un 15% al Regne Unit,⁵⁹ un 19% a Catalunya,⁶⁰ un 7% a Dinamarca⁶¹ o un 15% a Islàndia⁶² rep IBP sense justificació aparent en una tercera part dels casos. Es per tant essencial identificar als pacients que no necessiten aquests fàrmacs, però

també cal ser conscient del rebot dels símptomes gàstrics i d'ansietat que poden aparèixer amb la seva retirada.

Quimioteràpics antineoplàstics i immunosupressors

Els pacients que reben aquests fàrmacs són més susceptibles a les infeccions víriques i no víriques, i en general no han d'abandonar el tractament. No obstant, entre un 20 i un 50% dels pacients amb càncer incurable reben quimioteràpia en els 30 dies anteriors a la seva mort. En pacients amb càncer terminal, l'ús de quimioteràpia pal·liativa uns mesos abans de la mort dona lloc a més risc de necessitar ventilació mecànica i ressuscitació cardiopulmonar, i de morir en una unitat de cures intensives.⁶³ En el context de la pandèmia por COVID-19, pacients, cuidadors i oncòlegs han de tenir més consciència dels possibles riscos per a ells i per als altres de planificar i prosseguir una quimioteràpia pal·liativa.

Molts pacients també reben immunosupressors per a patologies inflamatòries cròniques com psoriasi, malaltia inflamatòria intestinal o artritis reumàtica de gravetat lleu o moderada, a pesar que aquests fàrmacs només estan indicats en pacients amb malaltia greu que no respon als tractaments de primera línia. Molts d'aquests pacients podrien beneficiar-se d'una retirada escalonada o una pausa dels seus tractaments durant un temps, amb seguiment del seu estat clínic.

Els corticoides, tant sistèmics como inhalats i en ocasions tòpics o en gotes oculars, tenen efecte immunosupressor i incrementen el risc de pneumònia en pacients amb asma i en pacients amb MPOC.^{64,65} Els pacients amb asma no han d'abandonar els corticoides, però molts pacients reben corticoides inhalats per a infeccions respiratòries altes. Per exemple, a Catalunya cada any 35.000 menors de 15 anys reben una prescripció d'un corticoide inhalat, per a ús ocasional i aparentment injustificat⁶⁶ (excepte per a la laringitis amb estridor). Anàlogament, una part dels pacients con MPOC no obtenen cap efecte beneficiós dels corticoides inhalats, i poden evitar-los. En un estudi, la retirada dels corticoides inhalats es va seguir d'una disminució de 37% en la incidència de pneumònia.⁶⁷

Inhibidors de l'enzim conversiva de l'angiotensina (IECA) i bloquejadors de l'angiotensina (ARA-2)

Apart del debat sobre un possible increment del risc de complicacions associat als IECA i els ARA-2,^{68,69} un estudi publicat l'any 2012, amb 1.039 casos i 2.022 controls, no va trobar augment del risc de pneumònia adquirida en la comunitat associat a aquests fàrmacs.⁷⁰

En pacients amb insuficiència cardíaca, cardiopatia isquèmica o hipertensió, sembla més important ajustar el tractament per limitar el nombre de medicaments als necessaris que retirar IECA o ARA-2.

Ibuprofèn o paracetamol per a la febre?

Atesos els efectes dels antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), és biològicament plausible que les complicacions respiratòries, sèptiques i cardiovasculars de la pneumònia siguin més freqüents i greus si la febre és tractada amb un AINE en lloc de paracetamol. En assaigs clínics i en estudis observacionals s'hi ha registrat una incidència més alta d'infeccions respiratòries altes i baixes associades a AINE,⁷¹ i la fitxa tècnica de diversos AINE adverteix d'això. Aquestes infeccions respiratòries baixes són causades per virus de la grip i altres (entre ells els coronavirus del refredat comú⁷²), i els AINE poden haver contribuït a moltes morts a l'any a tot el món. Hi ha arguments poderosos que indiquen que en la pandèmia de grip de 1918 el consum indiscriminat de dosis altes d'àcid acetilsalicílic va contribuir a l'elevada mortalitat.⁷³ Encara que actualment no s'usen aquestes dosis, l'experiència és alligadora.

Consum concomitant de diversos fàrmacs

En la medicina contemporània el consum concomitant de diversos dels fàrmacs esmentats en aquest informe és freqüent, i en aquest cas el risc de pneumònia es multiplica.⁷⁴ L'ús simultani de diversos fàrmacs, sobretot en gent gran, ha estat associat de manera general a taxes més altes d'ingrés hospitalari i de mortalitat.^{75,76}

En particular, el consum d'un IBP amb un o més psicofàrmacs sembla ser altament prevalent en les residències,⁷⁷ on el risc de contagi i de pneumònia es més alt.

Els analgèsics opiacis, els antipsicòtics i els antidepressius tenen efectes sobre el cor, i allarguen l'interval QT de l'ECG. Azitromicina i hidroxicloroquina també allarguen l'interval QT, i l'addició d'aquests fàrmacs al tractament del pacient pot ser causa de problemes.

Conclusions

Diversos medicaments de consum comú, com antipsicòtics i antidepressius, analgèsics opiacis, anticolinèrgics, gabapentinoides, inhibidors de la bomba de protons i corticoides inhalats, poden incrementar el risc de pneumònia en 1,2 a 2,7 vegades.

La gent gran té més probabilitat de rebre un o més d'aquests fàrmacs. Sovint aquests tractaments són ineficaços, són prescrits durant períodes innecessàriament llargs, a dosis errònies o per a indicacions no autoritzades.

Tot i que hi ha àmplia variabilitat internacional en el consum d'aquests fàrmacs, la seva prevalença d'ús en gent gran és sovint de més de 10%, i en ocasions assoleix 40-50%. Essent aquest consum tan elevat, amb una incidència basal alta d'infecció vírica i de pneumònia poden tenir un efecte negatiu significatiu sobre la salut pública, i el nombre de víctimes pot ser de l'ordre de centenars per milió d'habitants.

En la situació actual de pandèmia, els tractaments innecessaris i danyosos han de ser revisats i eventualment aturats..

- Es urgent revisar i aturar temporalment el consum de psicofàrmacs (sobretot antipsicòtics), fàrmacs anticolinèrgics i analgèsics opiacis, i fer seguiment del pacient.
- És especialment important revisar la medicació de les persones que viuen en residències.
- Durant l'actual pandèmia de COVID-19, tots els medicaments han de ser críticament revisats, i desprescrits quan sigui possible, a fi de disminuir no sols el risc de pneumònia i les seves complicacions, sinó també altres efectes adversos que són causa freqüent d'ingrés hospitalari (per ex., fractures).
- És urgentment necessari realitzar revisions sistemàtiques detallades d'assaigs clínics i estudis observacionals sobre l'associació entre exposició a fàrmacs i risc de pneumònia i les seves complicacions.
- També cal organitzar col·laboració per donar suport als professionals sanitaris per ajustar els plans de medicació a la situació de pandèmia, i desenvolupar col·laboració internacional en recerca observacional dels factors de risc de pneumònia i de mort per pneumònia.

¹ ButlletíGroc, 2016. Antipsicòtics: mala ciencia, pseudoinnovació, prescripció desbordada y yatrogenia. <https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/es/bg293-4.16e.pdf>

-
- 2 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>
 - 3 Knol W, van Marum R, Jansen P, et al. Antipsychotic drug use and risk of pneumònia in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:661-66. doi:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18266664>
 - 4 Trifiró G, Gambassi G, Sen EF, et al. Association of community-acquired pneumònia 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-pneumonia-antipsychotic-drug-use-elderly-patients-nested>
 - 5 Mehta S, Pulungan Z, Jones BT, Teigland C. Comparative safety of atypical antipsychotics and the risk of pneumònia in the elderly. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2015;24:1271-80. <https://doi-org.ure.uab.cat/10.1002/pds.3882>
 - 6 Nosè M, Recla E, Trifiró G, Barbui C. Antipsychotic drug exposure and risk of pneumònia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2015;24:812-20. <https://onlinelibrary-wiley-com.ure.uab.cat/doi/full/10.1002/pds.3804>
 - 7 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>
 - 8 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
 - 9 AEMPS, 2008. Antipsicòtics clàssics y aumento de mortalitat en pacients ancianos con demencia. Nota Informativa Ref 2008/19. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/docs/NI_2008-19_antipsicoticos.pdf
 - 10 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>
 - 11 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.ure.uab.cat/article/10.1007/s00228-017-2281-8>
 - 12 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>
 - 13 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/>
 - 14 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>
 - 15 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>
 - 16 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://bmcgeriatr.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. Anticolinèrgic medication use and risk of pneumònia in elderly adults: a nested case-control study. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:394-400. [https://doi-org.are.uab.cat/10.1111/jgs.13932](https://doi.org/are.uab.cat/10.1111/jgs.13932)
- ²⁰ Paul KJ, Walker RL, Dublin S. Anticolinèrgic medications and risk of community-acquired pneumònia in elderly adults: a population-based case-control study *J Am Geriatr Soc* 2015;63:476-85. <https://doi-org.are.uab.cat/10.1111/jgs.13327>
- ²¹ ButlletíGroc, 2005. Riscos de los fàrmacs anticolinèrgics en personas de edad avanzada. <https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/es/bg281.15e.pdf>
- ²² Lönnroos E, Gnjdic 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.are.uab.cat/article/10.1007/s00228-017-2276-5>
- ²⁴ Byrne CJ, Walsh C, Cahir C, et al. Anticolinèrgic 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, anticolinèrgics i estatines (juliol 2016). <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/sequestat/fitxes-sequestat/riscos-de-farmacs-que-empitjoren-la-funcio-cognitiva-en-gent-gran-hipnosedants-anticolinergics-i-estatinas/>
- ²⁶ Dublin S, Walker RL, Jackson ML, et al. Use of opiáceos or benzodiazepines and risk of pneumònia 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.are.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. Riscosassociats a l'ús concomitant d'opiáceos i benzodiazepines. <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/sequestat/fitxes-sequestat/Riscos-associats-a-lus-concominant-dopiaceos-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 pneumònia 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
- ³⁵ Obiora E, Hubbard R, Sanders RD, Myles PR. The impact of benzodiazepines on occurrence of pneumònia and mortality from pneumònia: 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 psicofàrmacs en España y Europa (2000-2015), 2018. <http://saludinerioap.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 pneumonia: 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 pneumònia 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 pneumònia 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 pneum3nia. *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 pneum3nia 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. *Pharmacoepidemiol Drug 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/seguretat/fitxes-seguretat/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. Pneum3nia 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 risc de pneum3nia asociado a la administraci3n de corticoides inhalados para el tractament de la MPOC. 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/seguretat/fitxes-seguretat/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 pneum3nia. *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-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician>
- ⁷⁰ Dublin S, Walker RL, Jackson ML, et al. Use of opiacis or benzodiazepines and risk of pneum3nia 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.are.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 evidence. *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 pneumonia. *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/>