**INFORME EN PROGRESO Versión 1 24 de marzo de 2020**

Joan-Ramon Laporte

Especialista en Farmacología Clínica.

Fundació Institut Català de Farmacologia

Universitat Autònoma de Barcelona.

**EN LA EPIDEMIA POR SARS-CoV-2 ES NECESARIO EXTREMAR LA PRUDENCIA CON LOS MEDICAMENTOS: EVITEN LOS CAUSANTES DE NEUMONÍA QUE SON INNECESARIOS**

En la situación actual de pandemia grave por SARS-CoV-2, es necesario evitar al máximo los factores de riesgo de neumonía. El consumo de varios tipos de fármacos incrementa el riesgo de neumonía y su mortalidad.

Varios grupos de medicamentos pueden incrementar el riesgo de neumonía per **varios mecanismos**: pueden deprimir la inmunidad y otros mecanismos de protección antibacteriana, pueden deprimir la ventilación pulmonar y favorecer la formación de atelectasias en el marco de una infección respiratoria viral, pueden favorecer la aspiración de alimentos porque afectan la musculatura de la deglución. **Muchos pacientes consumen alguno de estos fármacos de manera innecesaria; si los que no los necesitan dejaran de tomarlos, se podrían evitar miles de casos graves y de muertes.**

**Dada la urgencia de la situación, en este informe se hacen estimaciones sólo para algunos de estos fármacos, y se muestra que el número de casos y de muertes evitables se cuenta por miles o decenas de miles.**

**Fármacos que aumentan el riesgo de sufrir neumonía**

**Antipsicóticos (neurolépticos) (aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, haloperidol, entre otros)**

El consumo de neurolépticos multiplica por 1,7 a 3 el riesgo de ingreso hospitalario por neumonía.[[1]](#endnote-2),[[2]](#endnote-3),[[3]](#endnote-4),[[4]](#endnote-5),[[5]](#endnote-6),[[6]](#endnote-7) También aumenta la mortalidad por neumonía y por otras causas.

En Cataluña, en 2015, 89.431 personas (60.000 mujeres) mayores de 70 años recibió un antipsicótico, generalmente en tratamiento continuado (más de 7 meses por paciente y año). De estas personas, un 7% recibió dos o más de manera simultánea (una práctica sin justificación aparente). Los más consumidos fueron quetiapina (unas 40.000 personas), risperidona (25.000), haloperidol (13.600) y olanzapina (4.000):[[7]](#endnote-8),[[8]](#endnote-9)



Figura 1. Porcentaje de los mayores de 70 años que consumen antipsicóticos, por tramos de edad y sexo (hombres: claro; mujeres: oscuro) (Cataluña, 2015).

Tomemos el estimador más bajo dado por los estudios, un riesgo de neumonía 1,7 veces más alto entre los consumidores de antipsicóticos:

Si en las personas que no los reciben **la incidencia anual de neumonía fuera de 10%**, en los que reciben antipsicóticos sería de 17%, y habría 70 casos adicionales de neumonía per cada 1.000 personas tratadas, atribuibles a los antipsicóticos (de 100 a 170).

**Si la incidencia anual fuera de 20%**, el número de casos adicionales causados por los antipsicóticos sería del doble, 140 (de 200 a 340). **Si fuera de 50%** en las personas que no reciben antipsicóticos (algo más que plausible ahora mismo en un centro sociosanitario), la incidencia sería de 85% en los expuestos, y habría 350 casos más de neumonía por cada 1.000 personas que reciban un antipsicótico (de 500 a 850).

En Cataluña unas 90.000 personas mayores de 70 años reciben antipsicóticos (21.720 en residencias). Con una incidencia de **50%** en los no expuestos, **en un año el número de casos esperados pasaría de 45.000 a 76.500, es decir que habría 31.500 casos de neumonía atribuibles a la prescripción de antipsicóticos a personas mayores.**

Más de la mitad de los antipsicóticos son prescritos a personas de edad avanzada en indicaciones no autorizadas por las agencias reguladoras, en dosis inadecuadas o durante períodos excesivamente largos.[[9]](#endnote-10),[[10]](#endnote-11),[[11]](#endnote-12),[[12]](#endnote-13) En estas situaciones no hay pruebas de efectos beneficiosos mientras que los riesgos son evidentes, en términos de mala calidad de vida, enfermedad y mortalidad.

El riesgo de neumonía conferido por los antipsicóticos ha sido atribuido a sus efectos extrapiramidales, pero parecen ser más importantes la sedación que producen (y menor ventilación pulmonar) y también sus efectos sobre la inmunidad.

**Anticolinérgicos**

El consumo de anticolinérgicos incrementa el riesgo de neumonía en 1,6 a 2,5 veces.[[13]](#endnote-14),[[14]](#endnote-15),[[15]](#endnote-16)

Hay numerosos tipos y grupos de fármacos con actividad anticolinérgica: antihistamínicos de venta sin receta, fármacos para la incontinencia urinaria como la oxibutinina, antidepresivos tricíclicos y otros (véase la tabla).



Los datos publicados sobre consumo son escasos. En Cataluña en 2014, 42.000 personas mayores de 70 años (4,3% de toda la población de esta edad) recibieron algún fármaco anticolinérgico.[[16]](#endnote-17) **Evitar la exposición de los pacientes, sobre todo de los mayores, a estos fármacos también podría evitar entre unos centenares y unos miles de casos adicionales de neumonía.**

Los fármacos anticolinérgicos incrementan el riesgo de neumonía por sus efectos sedantes y porque pueden alterar el estado mental i contribuir a un riesgo de aspiración, y también a mala ventilación pulmonar y formación de atelectasias en el marco de una infección respiratoria viral.

**Analgésicos opiáceos**

Los analgésicos opiáceos incrementan el riesgo de neumonía y la mortalidad respiratoria, en un 40-75% sobre la cifra basal.[[17]](#endnote-18),[[18]](#endnote-19),[[19]](#endnote-20)

Los analgésicos opiáceos incrementan el riesgo de neumonía porque deprimen la respiración y reducen la ventilación pulmonar; algunos han mostrado también un efecto inmunosupresor, que también contribuiría al riesgo de neumonía.

En Cataluña en 2016, 481.905 personas (6,4% de la población) recibieron un analgésico opiáceo; 54.000 personas recibieron dos de diferentes. Entre los mayores de 70 años, el porcentaje de población que recibió opiáceos varió entre 12,7% (hombres de 70-79 años) y 32,7% (mujeres de >90 años).[[20]](#endnote-21)

**Hipnosedantes**

Los resultados de los estudios sobre consumo de benzodiacepinas y riesgo de neumonía son en parte discordantes.[[21]](#endnote-22) En un estudio se halló un aumento del riesgo de 54%.[[22]](#endnote-23) En otro de 20%.[[23]](#endnote-24)

Varios estudios han mostrado incrementos importantes del riesgo de neumonía en personas que toman fármacos hipnóticos y sedantes junto con otros depresores de sistema nervioso central (opiáceos, gabapentinoides).

**Antidepresivos**

En un reciente estudio en más de 130.000 pacientes con EPOC se halló un aumento de un 15% del riesgo de neumonía y de un 26% de la mortalidad por neumonía, en los consumidores de antidepresivos.[[24]](#endnote-25) En otros estudios se ha apreciado un incremento del riesgo en consumidores de antidepresivos junto con otros fármacos depresores de sistema nervioso.

**Gabapentina y pregabalina**

En diciembre de 2019 la FDA advirtió que los gabapentinoides aumentan el riesgo de neumonía y de insuficiencia respiratoria grave y mortal, **sobre todo cuando son consumidos junto con analgésicos opiáceos, hipnóticos y sedantes, antidepresivos y antihistamínicos**.[[25]](#endnote-26)

La ficha técnica de la gabapentina informa que la **incidencia de infecciones virales es “muy frecuente” (más de 1 de cada 10 personas tratadas)** y que la incidencia de neumonía y de infección respiratoria es “frecuente” (entre 1 de cada 10 y 1 de cada 100 personas tratadas).

La ficha técnica de pregabalina afirma que en los pacientes tratados con este fármaco **la rinofaringitis es “frecuente” (entre 1/10 i 1/100)**.

Gabapentina i pregabalina tenen una eficàcia molt limitada en el tratamiento del dolor neuropàtic, i són substancialment ineficacess per al tratamiento dels dolors lumbars i otros.[[26]](#endnote-27),[[27]](#endnote-28)

En Cataluña en 2015 una media de 57.000 pacientes de >65 años consumía gabapentina o pregabalina.[[28]](#endnote-29)

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

La reducción de la acidez gástrica y el aumento de la colonización bacteriana en el estómago y el intestino causados por estos fármacos también pueden incrementar el riesgo de **neumonía**.[[29]](#endnote-30) Dos metanálisis de estudios observacionales han mostrado **incrementos de 34%**[[30]](#endnote-31) **a 50%**[[31]](#endnote-32)del riesgo de neumonía comunitaria en personas que consumen estos fármacos. Estudios más recientes han confirmado la magnitud de estos riesgos.[[32]](#endnote-33),[[33]](#endnote-34),[[34]](#endnote-35)

En Cataluña cada año 1,5 millones de personas (19% de la población) reciben algún fármaco IBP, generalmente en tratamiento continuado (mediana de 7,4 meses de tratamiento por año, unos 300 millones de dosis diarias).[[35]](#endnote-36)

**Un 57,4% de los mayores de 65 años recibe un IBP de manera continuada.**

Con un consumo tan generalizado, cualquier efecto adverso de baja incidencia puede tener un impacto sanitario importante.

La mayoría de les personas que reciben IBP no els necesitan; los IBP no son efectivos per al tratamiento de la dispepsia.

Es imprescindible **revisar les indicaciones de uso** de estos fármacos e identificar a los pacientes que no los necesitan.

**Uso simultáneo de varios fármacos**

El consumo simultáneo de los fármacos revisados en este informe multiplica los incrementos del riesgo de neumonía. También se ha descrito un incremento de riesgo en los consumidores simultáneos de corticoides inhalados, antipsicóticos e inhibidores de la bomba de protones.[[36]](#endnote-37)

En España la prescripción de psicofármacos y de omeprazol a las personas de edad avanzada es considerablemente más frecuente que en otros países. En 2015, en Cataluña **505.143 personas (51% de los de mayores de 70 años) recibieron algún fármaco depresor de sistema nervioso**. En las personas que viven en **residencias esta proporción fue de 68%** (figura 2). Más de un 10% de los mayores de 70 años recibieron dos psicofármacos de manera simultánea.[[37]](#endnote-38)

Figura 2. De toda la población catalana, porcentajes de los mayores de 70 años que recibieron algún psicofármaco en Cataluña en 2015, en residencies y en la comunidad (H, hombres; D, mujeres) (con datos de CatSalut).[[38]](#endnote-39)

**Fármacos oncológicos e inmunosupresores**

Inhiben la inmunidad. Los pacientes que los toman son más susceptibles a las infecciones, víricas y no víricas.

* Los pacientes tratados con estos fármacos generalmente no deben abandonar el tratamiento. De todas maneras, se debe tener en cuenta que un número importante de pacientes con **cáncer** terminal todavía recibe quimioterápicos antineoplásicos, en una fase de la enfermedad en la que ya no pueden tener un efecto beneficioso, y sí muchos efectos innecesarios (entre ellos neumonía).
* Por otra parte, muchas personas reciben fármacos inmunosupresores para afecciones que no llegan a ser tan graves como para justificar su uso. Por ejemplo, pacientes con **psoriasis**, **enfermedad inflamatoria intestinal** o **artritis reumática** leve o moderada reciben estos fármacos sin que se hayan probado anteriormente los tratamientos de primera línea, que deprimen menos la inmunidad, o sin que la enfermedad alcance tal gravedad que justifique su prescripción.
* Los **corticoides, tanto por vía general como por vía inhalatoria**, tienen efecto inmunosupresor e incrementan el riesgo de neumonía, en pacientes con asma y en pacientes con EPOC. [[39]](#endnote-40),[[40]](#endnote-41)
* La mayoría de los pacientes con **asma** no deben abandonar el tratamiento. Ahora bien, hay pacientes que reciben corticoides inhalados sin ser realmente asmáticos. Por ejemplo, en Cataluña cada año unos 35.000 menores de 15 años reciben corticoides inhalados, de manera ocasional i aparentemente injustificada;[[41]](#endnote-42) es conveniente revisar y eventualmente suspender estas prescripciones.
* Una buena parte de los pacientes con **EPOC** poden prescindir de los corticoides inhalados; en un estudio su suspensión se siguió de una reducción de 37% en la incidencia de neumonía.[[42]](#endnote-43)

**IECA y antagonistas de la angiotensina (ARA-2)**

Ha surgido un debate sobre si los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina y los antagonistas del receptor de la angiotensina 2 (ARA-2) tienen un riesgo aumentado de neumonía grave si contraen la COVID-19. La hipótesis ha sido formulada sobre la base de datos obtenidos en series de pacientes, sin grupo de comparación.[[43]](#endnote-44) Las asociaciones cardiológicas de EEUU han publicado un comunicado[[44]](#endnote-45) en el afirman que no hay pruebas clínicas de tal efecto, pero recomiendan que se deben considerar cuidadosamente las necesidades de cada paciente antes de modificar un tratamiento con un IECA o un ARA-2.

Un estudio publicado en 2012, en 1.039 casos de neumonía comunitaria y 2.022 controles, no halló incremento del riesgo en los pacientes tratados con IECA.[[45]](#endnote-46)

En pacientes con hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica, no parece que sea prioritario revisar el tratamiento con alguno de estos fármacos.

**¿Ibuprofeno o paracetamol para la fiebre?**

Las complicaciones respiratorias, sépticas y cardiovasculares de una infección respiratoria poden ser más frecuentes cuando se consume un antiinflamatorio no esteroide (AINE). En varios estudios, incluidos como mínimo dos ensayos clínicos, y en algunos estudios observacionales, se ha registrado una incidencia más alta y un riesgo más alto de complicaciones de enfermedades infecciosas[[46]](#endnote-47) (incluida la neumonía, y también infecciones respiratorias altas atribuidas a coronavirus y a otros virus[[47]](#endnote-48)).

Dado que no disponemos de datos que indiquen lo contrario, en caso de fiebre **recomendar paracetamol tiene menos probabilidades de resultar en complicaciones.**

**Conclusiones**

* Muchas personas, sobre todo de edad avanzada, reciben medicamentos innecesarios, inefectivos o en indicaciones no autorizadas, que favorecen la aparición de neumonía (vírica o bacteriana).
* En una situación como la actual, es urgente revisar y detener los tratamientos innecesarios y lesivos.
* Es particularmente urgente revisar la prescripción de psicofármacos (sobre todo antipsicóticos), fármacos anticolinérgicos y analgésicos opiáceos per vía general.
* Es especialmente importante revisar les medicaciones en los centros sociosanitarios.
* En la medida de lo posible, durante la situación de pandemia conviene revisar rigurosamente **toda la medicación** de cada paciente, con el fin de evitar no sólo el riesgo de neumonía, sino también otros efectos innecesarios de los fármacos más prescritos a las personas de edad avanzada, que son causa de ingreso hospitalario (por ej., fracturas), y las interacciones farmacológicas.
1. Butlletí Groc: <https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/ca/bg293-4.16c.pdf> [↑](#endnote-ref-2)
2. Trifiró G, Sultana J, Spina E. Drug Safety 2014;37:501-20. [↑](#endnote-ref-3)
3. Knol W, van Marum R, Jansen P, et al. J Am Geriatr Soc Sci Med 2008;56:661-66. [↑](#endnote-ref-4)
4. Trifiró G, Gambassi G, Sen EF, C, et al. Ann Intern Med 2010;152:418-25. <http://www.sietes.org/buscar/cita/88170> [↑](#endnote-ref-5)
5. Mehta S, Pulungan Z, Jones BT, Teigland C. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2015;24:1271-80. <http://www.sietes.org/buscar/cita/99788> [↑](#endnote-ref-6)
6. Nosè M, Recla E, Trifirò G, Barbui C. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2015;24:812-20. <http://www.sietes.org/buscar/cita/99472> [↑](#endnote-ref-7)
7. CatSalut. <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/riscos-us-antipsicotics-en-gent-gran/> [↑](#endnote-ref-8)
8. Asensio C, Escoda N, Sabaté M, et al. Eur J Clin Pharmacol 2018;74:1185-86. <http://www.sietes.org/buscar/cita/102828> [↑](#endnote-ref-9)
9. Marston L, Nazareth I, Petersen I, et al. BMJ Open 2014; 4:e006135. <https://bmjopen.bmj.com/content/4/12/e006135.info> [↑](#endnote-ref-10)
10. Kaye JA, Bradbury BD, Jick H. Br J Clin Pharmacol 2003;56:569-75. [↑](#endnote-ref-11)
11. Helvik A-S, Šaltytė Benth J, Wu B, et al. BMC Geriatr 2017;17:52. [↑](#endnote-ref-12)
12. Brett J, Karanges EA, Daniels B, et al. Aust N Z J Psychiatry 2017;51:990-99. [↑](#endnote-ref-13)
13. Chatterjee S, Carnahan RM, [Chen H](http://www.sietes.org/buscar/autor/Chen%2CH), et al. J Am Geriatr Soc 2016;64:394-400. <http://www.sietes.org/buscar/cita/99969> [↑](#endnote-ref-14)
14. Paul KJ, Walker RL, Dublin S. J Am Geriatr Soc 2015;63:476-85. <http://www.sietes.org/buscar/cita/99857> [↑](#endnote-ref-15)
15. Butlletí Groc: <https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/ca/bg281.15c.pdf> [↑](#endnote-ref-16)
16. CatSalut. <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/riscos-de-farmacs-que-empitjoren-la-funcio-cognitiva-en-gent-gran-hipnosedants-anticolinergics-i-estatines/> [↑](#endnote-ref-17)
17. Dublin S, Walker RL, Jackson ML, et al. J Am Geriatr Soc 2011;59:1899-907. <http://www.sietes.org/buscar/cita/102563> [↑](#endnote-ref-18)
18. [Wiese AD](http://www.sietes.org/buscar/autor/Wiese%2CAD), [Griffin MR](http://www.sietes.org/buscar/autor/Griffin%2CMR), [Schaffner W](http://www.sietes.org/buscar/autor/Schaffner%2CW), et al. Ann Intern Med 2018;168:396-404. <http://www.sietes.org/buscar/cita/102456> [↑](#endnote-ref-19)
19. Vozoris NT, [Wang X](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27418553), [Fischer HD](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fischer%20HD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27418553), [Bell CM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bell%20CM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27418553), et al. [Eur Respir J.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27418553) 2016;48:683-93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27418553> [↑](#endnote-ref-20)
20. CatSalut. <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/Riscos-associats-a-lus-concominant-dopioides-i-benzodiazepines/> [↑](#endnote-ref-21)
21. Butlletí Groc. <https://www.icf.uab.cat/ca/download/enllac/assets/pdf/productes/bg/ca/bg254.12c.pdf> [↑](#endnote-ref-22)
22. Obiora E, Hubbard R, Sanders RD, Myles PR. Thorax 2013;68:163-70. <https://thorax.bmj.com/content/68/2/163> <http://www.sietes.org/buscar/cita/94840> [↑](#endnote-ref-23)
23. [Taipale H](http://www.sietes.org/buscar/autor/Taipale%2CH), [Tolppanen A-M](http://www.sietes.org/buscar/autor/Tolppanen%2CA-M), [Koponen M](http://www.sietes.org/buscar/autor/Koponen%2CM), et al. Can Med Assoc J 2017;189:E519-E529. <http://www.sietes.org/buscar/cita/101524> [↑](#endnote-ref-24)
24. Vozoris NT, Wang X, Austin PC, Stephenson AL, et al. Eur Respir J 2018;52: 1800475. <https://erj.ersjournals.com/content/52/1/1800475> <http://www.sietes.org/buscar/cita/102918> [↑](#endnote-ref-25)
25. U.S. Food and Drug Administration. 19 de diciembre 2019. <http://www.sietes.org/buscar/cita/103209> [↑](#endnote-ref-26)
26. Attal N, Barrot M. N Engl J Med 2017;376:1169-70. <http://www.sietes.org/buscar/cita/101504> [↑](#endnote-ref-27)
27. Mathieson S, Chiro M, Maher CG, et al. N Engl J Med 2017;376:1111-20. <http://www.sietes.org/buscar/cita/101483> [↑](#endnote-ref-28)
28. Ortiz de Landaluce L, Carbonell P, Asensio C, et al. Drug Saf 2018;41:1325-31. <http://www.sietes.org/buscar/cita/102913> [↑](#endnote-ref-29)
29. Butlletí Groc. <https://www.icf.uab.cat/ca/download/enllac/assets/pdf/productes/bg/ca/bg291.16c.pdf> [↑](#endnote-ref-30)
30. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, et al. CMAJ 2011;183:310-19. <https://www.cmaj.ca/content/183/3/310> [↑](#endnote-ref-31)
31. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, et al. PLoS One 2015;10:e0128004. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26042842> [↑](#endnote-ref-32)
32. [Othman F](http://www.sietes.org/buscar/autor/Othman%2CF), [Crooks CJ](http://www.sietes.org/buscar/autor/Crooks%2CCJ), Card TR. BMJ 2016;355:i5813. <http://www.sietes.org/buscar/cita/100941> [↑](#endnote-ref-33)
33. Herzig SJ, Doughty C, Marchina S, et al. Ann Neurol 2014;76:712-18. <http://www.sietes.org/buscar/cita/98376> [↑](#endnote-ref-34)
34. Bateman BT, Bykov K, Choudhry NK, et al. BMJ 2013;347:13. <http://www.sietes.org/buscar/cita/96347> [↑](#endnote-ref-35)
35. CatSalut. <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/inhibidors-de-la-bomba-de-protons/> [↑](#endnote-ref-36)
36. Gau JT, [Acharya U](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Acharya%20U%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20604960), Khan S, [Heh V](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Heh%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20604960), et al. [BMC Geriatr](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20604960) 2010;10:45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20604960> [↑](#endnote-ref-37)
37. CatSalut. <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/riscos-associats-a-lus-simultani-de-diversos-psicofarmacs-en-gent-gran-II-desembre-16/> [↑](#endnote-ref-38)
38. CatSalut. <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/riesgos-associats-a-lus-simultani-de-varios-psicofarmacs-en-gent-gran-I-desembre-16/> [↑](#endnote-ref-39)
39. [Qian CJ](http://www.sietes.org/buscar/autor/Qian%2CCJ), [Coulomb J](http://www.sietes.org/buscar/autor/Coulombe%2CJ), [Suissa S](http://www.sietes.org/buscar/autor/Suissa%2CS), Ernst P. Br J Clin Pharmacol 2017;83:2077-86. <http://www.sietes.org/buscar/cita/102031> [↑](#endnote-ref-40)
40. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 18 de marzo de 2016. <http://www.sietes.org/buscar/cita/100075> [↑](#endnote-ref-41)
41. CatSalut. <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/estimulants-adrenergics-de-llarga-durada-en-el-tractament-de-lasma-en-nens/> [↑](#endnote-ref-42)
42. Suissa S, Coulombe J, Ernst P. Chest 2015;148:1177-83. <http://www.sietes.org/buscar/cita/99678> [↑](#endnote-ref-43)
43. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Lancet Respir Med 2020:11 de marzo. <http://www.sietes.org/buscar/cita/103569> [↑](#endnote-ref-44)
44. 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> <http://www.sietes.org/buscar/cita/103570> [↑](#endnote-ref-45)
45. Dublin S, Walker RL, Jackson ML, et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012;21:1173-82. <http://www.sietes.org/buscar/cita/93988> [↑](#endnote-ref-46)
46. Day M. BMJ 2020;368:m1086. <http://www.sietes.org/buscar/cita/103563> [↑](#endnote-ref-47)
47. I[oannidis JPA](http://www.sietes.org/buscar/autor/Ioannidis%20JPA). STAT Daily Recap 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/> [↑](#endnote-ref-48)