

Fármacos de utilización frecuente que incrementan el riesgo de neumonía en tiempos del coronavirus

Mariano Madurga Sanz - Consultor en Farmacovigilancia (mmadurgasanz@gmail.com)

En la actual pandemia de COVID-19, neumonía atípica en muchos casos grave y con desenlace mortal, la utilización de fármacos que presentan riesgo de neumonía debe de hacerse con prudencia y vigilando especialmente a los pacientes.

Existen diversos grupos de fármacos que deprimen la inmunidad, producen sedación, deprimen la ventilación pulmonar y favorecen la aparición de atelectasias, o una combinación de estos mecanismos. Por ello, deben ser monitorizados en pacientes que los reciben, habitualmente ancianos, ya que presentan un mayor riesgo de neumonía o neumonitis.

Recientemente se ha publicado una revisión sobre los fármacos que incrementan el riesgo de neumonía. En la actual situación de pandemia de COVID-19, la infección provocada por el coronavirus SARS-CoV-2, es absolutamente necesario evitar en lo posible la neumonía/neumonitis y sus factores de riesgo. El uso de varios medicamentos de uso común aumenta el riesgo y las complicaciones de la neumonía.

Algunos fármacos pueden aumentar el riesgo de neumonía o neumonitis porque deprimen la inmunidad y otros mecanismos de protección (por ejemplo, antipsicóticos, inmunosupresores, algunos analgésicos opiáceos, inhibidores de la bomba de protones o IBP), porque producen sedación –que puede aumentar el riesgo de aspiración–, porque deprimen la ventilación pulmonar y favorecen la aparición de atelectasias (por ejemplo, psicofármacos, analgésicos opiáceos, fármacos anticolinérgicos), 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 ANTICOLINÉRGICOS

El uso de fármacos anticolinérgicos incrementa el riesgo de neumonía en 1,6 a 2,5 veces. Varios fármacos de diferentes grupos terapéuticos tienen efectos anticolinérgicos, tales como: antihistamínicos-H1 (por ejemplo, hidroxicina, clorfenamina, difenhidramina), antidepresivos (amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina o paroxetina), antiespasmódicos urinarios (flavoxato, oxibutinina o tolterodina), antiespasmódicos gástrico-intestinales (diciclomina o hioscina), fármacos antivertiginosos (meclicina, prometacina), antipsicóticos (sobre todo clozapina, clorpromacina, olanzapina y quetiapina), antiparkinsonianos (amantadina, biperideno o trihexifenidilo), analgésicos opiáceos o antiepilepticos (carbamacepina, oxcarbacepina), entre otros.

Los fármacos anticolinérgicos son prescritos con frecuencia a personas de edad avanzada. Las estimaciones publicadas sobre prevalencia de uso van del 4,3% a más del 20% de la población. El patrón de uso varía de un país a otro; los de mayor prevalencia

de uso son: codeína (asociada a paracetamol), antidepresivos (amitriptilina, dosulepina, paroxetina) y urológicos (predominantemente oxibutinina y tolterodina). Muchos de estos fármacos 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.

ANTIPSICÓTICOS

Los antipsicóticos (aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona o haloperidol, entre otros) se asocian a un riesgo de 1,7 a 3 veces mayor de ingreso hospitalario por neumonía y de mortalidad por neumonía. Dado que el riesgo asociado a los antipsicóticos de 2^a generación no es más bajo que el de los de 1^a generación, se ha propuesto que los principales mecanismos involucrados en riesgo de neumonía son la sedación e hipoventilación resultante, los efectos anticolinérgicos y sus efectos sobre la inmunidad, más que los efectos extrapiiramidales. 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 uso de antipsicóticos para el tratamiento sintomático de la agresión y los síntomas psicóticos en pacientes de edad avanzada en residencias, 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. A pesar de estas advertencias, los antipsicóticos continúan siendo prescritos mayoritariamente a personas de edad avanzada en indicaciones no autorizadas, a dosis inadecuadas y por períodos demasiado largos. En estas situaciones, los daños causados son considerables. La variabilidad internacional en su uso 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, se estima que unas 90.000 personas de más de 70 años reciben tratamiento continuado con antipsicóticos (media de 7 suministros mensuales al año). De ellas, 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 viven en residencias, el número anual de casos adicionales sería de 1.400 (70 x 20).

Es importante recordar también que metoclopramida, proclorperacina y muchos otros fármacos prescritos para combatir las náuseas 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 uso de estos fármacos.

ANALGÉSICOS OPIÁCEOS

El conjunto de analgésicos opiáceos causa 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%.

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

HIPNÓTICOS Y SEDANTES

Varios estudios han mostrado incrementos del riesgo de neumonía del 20% a 54% en pacientes que utilizaban hipnóticos y sedantes, sobre todo los que se utilizan junto con otros fármacos que deprimen el sistema nervioso central (por ejemplo, opiáceos y gabapentina). En los países europeos de la OCDE, el consumo nacional de hipnóticos y sedantes muestra amplia variabilidad internacional, desde 5 DHD (dosis diaria definida por 1.000 habitantes y día) en Austria, a 68 en Portugal, y se concentra en las personas de edad avanzada.

ANTIDEPRESIVOS

En un estudio de cohortes en más de 130.000 pacientes, se registró un aumento del 15% de la morbilidad respiratoria y un aumento del 26% de la mortalidad respiratoria en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) expuestos a antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como fluoxetina y análogos. En esa línea, otros estudios han descrito un aumento significativo del riesgo en pacientes expuestos a la vez a un antidepresivo y a otros depresores del sistema nervioso central.

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

En los países europeos de la OCDE, el uso de antidepresivos varía desde 11 DHD en Letonia a 98 en Islandia. En el Reino Unido, entre 2008 y 2018, el número de prescripciones de antidepresivos se dobló.

GABAPENTINA Y PREGABALINA

En diciembre de 2019, la FDA advirtió de un aumento del riesgo de neumonía e insuficiencia respiratoria grave asociada al uso de gabapentinoides, sobre todo cuando se coadministran con analgésicos opiáceos, hipnóticos y sedantes, antidepresivos y antihistamínicos. 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. La ficha técnica de gabapentina afirma que la incidencia de infecciones víricas en

ensayos clínicos fue “muy frecuente” (>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 de que en los pacientes tratados la incidencia de rinoftaringitis es “frecuente” (entre 1 de cada 10 y 1 de cada 100).

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 clínica: el dolor de espalda con posible radiculopatía. A pesar de todo ello, desde 2002 el uso se ha más que triplicado en EEUU, en el Reino Unido y en otros países europeos, a menudo en asociación con analgésicos opiáceos e hipnóticos.

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

También pueden incrementar el riesgo de neumonía la reducción de la acidez gástrica y el aumento de la colonización bacteriana gástrica e intestinal inducida por estos fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP, como omeprazol y análogos): dos meta-análisis de estudios observacionales han mostrado incrementos del 34% al 50%. Estudios más recientes han confirmado la magnitud de este riesgo.

Además, diversos trabajos han demostrado un aumento disparado del uso de IBP en los últimos años. Un 30% de la población en Francia, un 15% en el Reino Unido, un 19% en España (en concreto, en Cataluña), un 7% en Dinamarca o un 15% en Islandia reciben IBP sin justificación aparente en una tercera parte de los casos. Es, por 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 ANTOINEOPLÁSICOS 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. 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 solo están indicados en pacientes con enfermedad grave que no responde a los tratamientos de primera línea. Gran parte de esos 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. 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 injustificado (excepto para la

laringitis con estridor). Análogamente, una parte de los pacientes con EPOC no obtiene ningún efecto beneficioso con los corticoides inhalados, y podría evitarlos. Un estudio reportó que la retirada de los corticoides inhalados se asociaba a una disminución del 37% en la incidencia de neumonía.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERSORA DE LA ANGIOTENSINA (IECA) Y BLOQUEADORES DE LA ANGIOTENSINA II (ARA-II)

Aparte del debate sobre un posible incremento del riesgo de complicaciones de la COVID-19 asociado a los IECA y los ARA-II, 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. Así pues, 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 los IECA y ARA-II.

¿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, 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 5 coronavirus del resfriado común), 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 uso indiscriminado de dosis altas de ácido acetilsalicílico contribuyó a la elevada mortalidad. Aunque en la actualidad no se usan estas dosis, la experiencia es aleccionadora. En base a ello, parece comprensible que se haya propuesto la elección preferente de paracetamol como antitérmico en la COVID-19.

USO SIMULTÁNEO DE VARIOS FÁRMACOS

En la medicina contemporánea el uso simultáneo de varios de los fármacos mencionados en este artículo es frecuente, en cuyo caso el riesgo de neumonía se multiplica. 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. En particular, el uso

de un IBP con uno o más psicofármacos parece ser altamente prevalente en las residencias de mayores, 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. La azitromicina y la hidroxicloroquina también alargan el intervalo QT, y la adición de estos fármacos al tratamiento del paciente puede ser también una causa de problemas de salud.

Conclusiones

Varios medicamentos de uso habitual, como antipsicóticos, antidepresivos, anticolinérgicos, analgésicos opiáceos, gabapentinoides, inhibidores de la bomba de protones y corticoides inhalados pueden incrementar el riesgo de neumonía entre 1,2 y 2,7 veces. Los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de recibir uno o más de

estos fármacos, y con frecuencia, estos tratamientos son ineficaces y se prescriben durante períodos innecesariamente largos, a dosis erróneas o para indicaciones no autorizadas.

Aunque la utilización de los citados fármacos muestra amplia variabilidad internacional, su prevalencia de uso

en las personas de edad avanzada es a menudo de más de 10%, alcanzando en ocasiones el 40-50%. Ante tan elevado uso, con una incidencia basal elevada de infección vírica y de neumonía, se puede prever un efecto negativo significativo sobre la salud pública, y el número de víctimas puede ser del orden de centenares por millón de habitantes.

Recomendaciones

En definitiva, en la situación actual de pandemia, los tratamientos innecesarios y potencialmente perjudiciales deben ser revisados y eventualmente detenidos. Se deben tener en cuenta las siguientes puntualizaciones:

- Es urgente revisar y detener temporalmente el uso 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 retirada su prescripción cuando sea posible, con el fin de disminuir no solo el riesgo de neumonía y sus complicaciones, sino también otros efectos adversos que son causa frecuente de ingreso hospitalario (por ejemplo, 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 dar apoyo a los profesionales sanitarios para el ajuste de los planes de medicación a la situación de pandemia, y desarrollar convenientemente una colaboración internacional en investigación observational de los factores de riesgo de neumonía y de muerte por neumonía.

Referencias

- Laporte JR, Healy D. Medications compromising Covid Infections. In the midst of the SARS-CoV-2 pandemic, caution is needed with commonly used drugs that increase the risk of pneumonia. Disponible en la web: <https://rxisk.org/medications-compromising-covid-infections/> (consultado 4 de junio de 2020)