

Retransmissió en directe de la investigació clínica sobre medicaments i vacunes

Joan-Ramon Laporte

Fundació Institut Català de Farmacologia de la Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.

Nota: actualització del text elaborat per a les Jornades de debat sobre la covid-19 organitzades per l'Institut d'Estudis Catalans, del 18 al 20 de maig de 2021.

Introducció

L'epidèmia de covid-19 ha afectat la vida de tots els ciutadans, n'hagin estat afectats o no. L'alteració sobtada i després continuada durant mesos de les nostres formes habituals de treball, convivència familiar, transport i consum ha estat radical. La incertesa econòmica i laboral perdura i sembla que perdurarà a mesura que apareguin noves batzegades.

Els principals mitjans de comunicació han parat sobretot atenció a les notícies sobre possibles avenços en la prevenció i el tractament de la covid-19. En nombroses ocasions —de fet, gairebé sempre—, han anunciat resultats preliminars o no revisats com si fossin “evidències”, o possibles avenços com si fossin norma terapèutica d'aplicació general. Recordem-ne alguns exemples.

A mitjan 2020 els mitjans es varen fer ampli ressò dels resultats dels assaigs clínics amb l'antivíric remdesivir en el tractament de la malaltia aguda. El fàrmac va ser ràpidament autoritzat per l'FDA i per l'Agència Europea de Medicaments (EMA), sobre els resultats no revisats i no publicats d'un assaig clínic promogut per Gilead, la companyia fabricant. Aquest assaig clínic no s'havia completat i, de fet, no s'havien trobat diferències entre el fàrmac i el placebo en la variable principal predefinida (mortalitat, ingrés a unitat de cures intensives [UCI]). Un assaig anterior, realitzat a Xina, no havia mostrat eficàcia del remdesivir en comparació amb el placebo. Unes setmanes després, l'Organització Mundial de la Salut (OMS) va anunciar que el seu assaig clínic multicèntric internacional SOLIDARITY, amb més poder estadístic i amb criteris de selecció més amplis, no havia mostrat un efecte benefi-

ciós d'aquest fàrmac. De fet, l'OMS no el recomana i, no obstant, continua essent utilitzat sovint per al tractament de pacients amb la malaltia aguda. La nostra cultura idolatra les tecnologies per resoldre els problemes de salut. Els mitjans de comunicació generals (i malauradament també alguns de professionals) han anunciat com a remei el que era simplement hipotètic o, en el millor dels casos, un indici!

Un cas no molt diferent ha estat el més recent sobre l'antivíric molnupiravir. El mes de novembre de 2021, Merck va anunciar que en un assaig clínic promogut per aquesta companyia, amb poc més de 700 pacients, aquest fàrmac reduïa la taxa d'ingrés hospitalari en un 50% en pacients de risc elevat. Els governs dels EUA i del Regne Unit (ignoro si també l'espanyol; em temo que també) van córrer a adquirir-ne centenars de milers de dosis. Dues setmanes després, la companyia va “matisar” que a l'assaig hi participaven de fet uns 1.500 pacients i, en el conjunt dels participants, la reducció era del 30%. En realitat, quan escric aquest article els resultats d'aquest assaig clínic encara no han estat sotmesos a l'avaluació d'experts ni publicats, però les dades que s'han donat a conèixer indiquen que la mortalitat es va reduir del 9,7% al 6,8%, és a dir un 2,9%, en termes absoluts. Mimetisme dels departaments de màrqueting: els mitjans anuncien resultats d'eficàcia en termes relatius, no en termes absoluts.

Però per recomanar un tractament o una mesura profilàctica, n'hi ha prou que els resultats d'un assaig clínic hagin estat publicats en una revista de prestigi? Un tercer exemple il·lustra que no. Es dona per entès que els resultats detallats dels assaigs clínics sobre les vacunes BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer)¹ i mRNA-1273 (Spikevax, Moderna)² (Figura 1) han estat revisats en detall per autoritats reguladores i altres investigadors interessats. La realitat és ben diferent. En una sessió organitzada al Senat dels EUA, es va fer palès que els resultats detallats dels assaigs clínics de Pfizer i de Moderna amb les seves vacunes contra la covid-19 no han estat donats a conèixer ni oferts a la comunitat científica per a la seva revisió. Pfizer ha anunciat que els resultats complets de l'assaig sobre la vacuna BNT162b2 (Comirnaty) es faran públics al març de

Correspondència: Joan-Ramon Laporte
Fundació Institut Català de Farmacologia
Universitat Autònoma de Barcelona
Pg. Vall d'Hebron, 119 -129
08035 Barcelona
Tel. 934 894 105
Adreça electrònica: jrl@icf.uab.cat

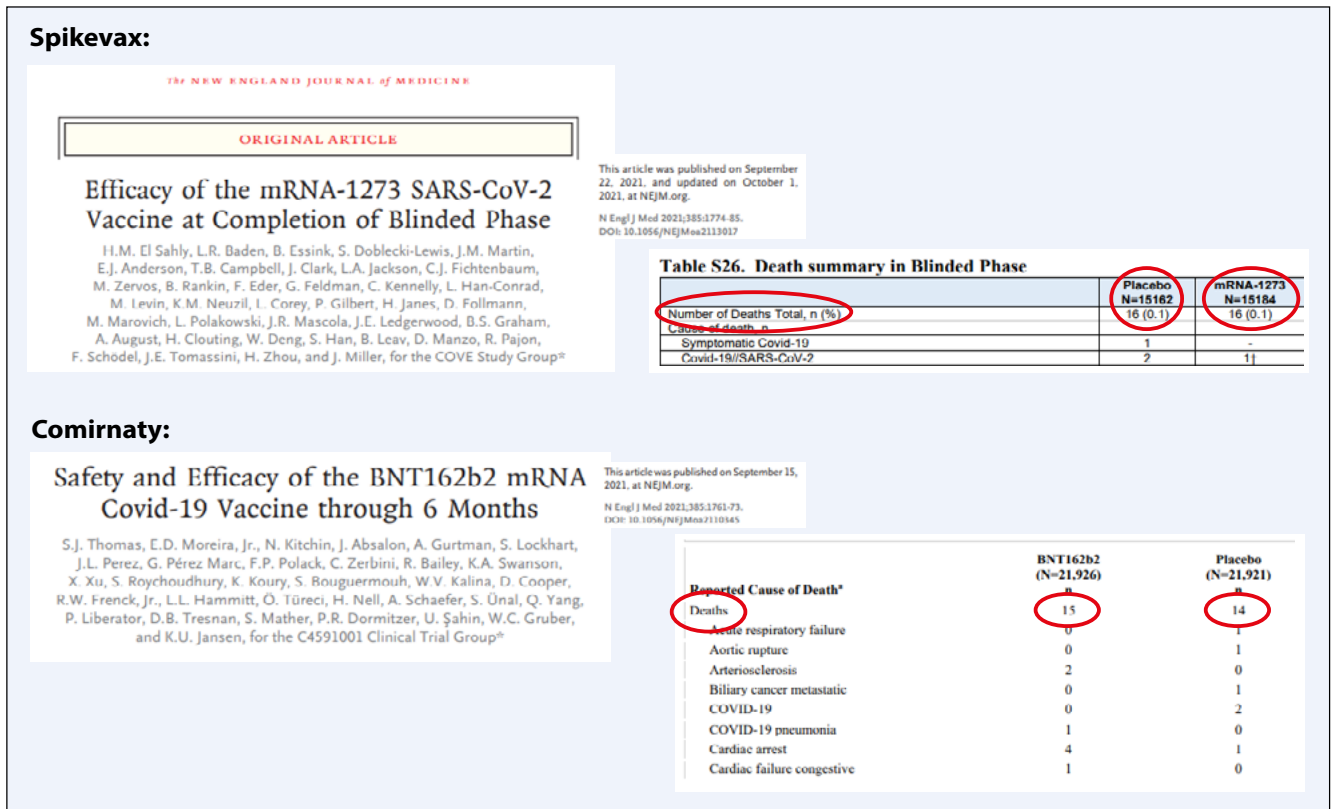


FIGURA 1. Els assaigs clínics no indiquen que les vacunes salvin vides: resultats del seguiment dels participants en els assaigs clínics de Comirnaty i de Spikevax. En ambdós assaigs, el nombre de morts no va ser diferent en el grup vacunat, comparat amb el que va rebre placebo^{1,2}

2025. Moderna serà més ràpida amb els del seu assaig sobre la vacuna mRNA-1273 (Spikevax); ha anunciat que els farà públics al març de 2022³.

Periodistes que s'han convertit de cop en experts que fan recomanacions, i veritables experts amb evidents conflictes d'interès, han contribuït a magnificar els resultats optimistes. S'han minimitzat els senyals sobre efectes adversos de medicaments i vacunes i s'han ignorat aspectes de l'epidèmia tant o més importants en termes de salut pública que els possibles tractaments i vacunes. Els missatges tecnoidòlatres han rebut més atenció que els que es referien a evitació de factors de risc o a la identificació de grups de risc segons determinants socials. El coneixement científic es nodreix de prudència en la interpretació dels resultats, resultats que tardarem a conèixer amb detall.

En medicina, l'avaluació de les intervencions preventives i terapèutiques explora relacions de causalitat. L'impacte de la investigació clínica sobre la salut depèn, entre altres, de la pertinència de les preguntes formulades, la qualitat metodològica de cada projecte d'investigació, la interpretació dels resultats i la manera de donar-los a conèixer. En particular, la investigació clínica sobre fàrmacs i vacunes es pregunta per l'eficàcia i per la inseguretat d'aquestes intervencions. El tsunami informatiu ha tret a la llum del dia algunes de les fortaleses i debilitats de la investigació clínica i epidemiològica en intervencions pre-

ventives i terapèutiques. Aquesta investigació consisteix en els assaigs clínics, els estudis observacionals, el sistema de farmacovigilància i els estudis d'utilització de medicaments.

La resposta global a l'epidèmia s'ha beneficiat enormement d'una col·laboració ràpida i efectiva en investigació virològica i genòmica bàsica que, entre altres coses, ha permès el ràpid desenvolupament de vacunes i de proves diagnòstiques basades en diferents tecnologies. No obstant, malgrat la visió idíl·lica que els mitjans acostumen a donar dels investigadors, també hem vist que s'ha aguditzat el predomini de la competència sobre la col·laboració. Cada hospital o grup d'investigació tenia el seu assaig clínic... Com diu el Dr. Bonfill en el seu article publicat en aquesta mateixa secció dels *Annals*⁴, el món de la recerca mèdica produeix massa sovint estudis redundants, amb resultats publicats de manera esbiaixada o simplement fraudulenta, i interpretacions exagerades dels resultats. A part de la dispersió de projectes, a l'Estat espanyol cap agència reguladora (per exemple, l'Agència Espanyola de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS) ni direcció o institució de recerca (per exemple, l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, AQuAS) no va prendre la iniciativa de coordinar la resposta de tot el potencial d'investigació clínica del país i de promoure un assaig col·laboratiu amb mecànica senzilla i criteris d'inclusió

amplis, tal com van fer, per exemple, el *Medical Research Council* britànic (assaig RECOVERY) i l'OMS (assaig SOLIDARITY).

En aquest context, els grups hospitalaris han competit entre ells, han deixat de banda —o fins i tot han menyspreat— el dispositiu d'atenció primària, han fet propaganda gratuïta del seu centre als mitjans de comunicació i han recaptat fons de diverses procedències “per vèncer la covid”, sense que s'hagi informat a hores d'ara sobre el seu ús.

Ni tan sols s'ha organitzat una anàlisi coordinada de les bases de dades sanitàries per tal de conèixer els detalls de l'evolució de la pandèmia, l'efectivitat i els efectes indesitjats de les vacunes en la vida real, etc. Al *Sistema Español de Farmacovigilancia*, l'opacitat ha estat la norma; els informes periòdics publicats per l'AEMPS semblen oferir moltes dades i sempre conclouen que “la relació benefici/risc —una expressió que no vol dir res— és favorable”, a partir de les dades de notificació espontània. És ben sabut que la notificació espontània de sospites d'efectes indesitjats de medicaments i vacunes (targeta groga) serveix per identificar senyals, però no per establir incidències o altres mesures de risc.

Tot seguit comentaré tres qüestions relacionades amb el desenvolupament, avaluació i consum de medicaments i vacunes: la polimediació i el risc de covid-19, la farmacovigilància de les vacunes i la consideració dels medicaments i vacunes essencials com a bé públic.

1) Polimediació i risc de covid-19

Quan es va iniciar l'epidèmia, tots ens preguntàvem quines mesures podien reduir el risc de contraure la malaltia o la seva gravetat, sobretot allà on va afectar més, a les residències de gent gran. Per tal de reduir la transmissió, es van imposar diferents graus de distanciament social i de clausura de llocs públics, l'ús de mascareta i altres actuacions. Paral·lelament, en poques setmanes es van engegar assaigs clínics per avaluar l'eficàcia preventiva i terapèutica de tractaments ben diversos, bé dirigits al SARS-CoV-2, bé dirigits a alleujar de manera més inespecífica símptomes determinats de la malaltia (p. e. anticoagulants per a les complicacions trombòtiques o corticoides en determinats pacients amb pneumònia). De moment no disposem de dades prou sòlides sobre algun antivíric (p. e. molnupiravir o PF-07321332 + ritonavir [Paxlovid[®]]), en la profilaxi o en el tractament de la malaltia, que permetin fer recomanacions específiques sobre el seu ús fora dels necessaris assaigs clínics.

La urgència per trobar remeis va centrar els debats sobre medicaments i vacunes i ha passat per alt que un nombre important de medicaments, que ja eren de consum generalitzat abans de l'epidèmia, podien incrementar notablement el risc de patir infeccions respiratòries i de morir-ne. Abans de l'epidèmia, la majoria de les pneumònies causants d'ingrés hospitalari o de mort en la gent gran

eren d'origen víric. Per tant, també era d'esperar que el consum d'aquests fàrmacs incrementés el risc de covid-19 i la mortalitat per covid-19⁵.

Per exemple, fa anys que se sap que els fàrmacs neuroleptics incrementen el risc de pneumònia de dues a tres vegades. A Catalunya, unes 100.000 persones de més de 70 anys els consumeixen de manera continuada, en la majoria dels casos en indicacions no autoritzades. A l'inici de la pandèmia consumien neuroleptics 22.000 de les 64.000 persones que vivien a residències⁶.

Molts altres fàrmacs, que tenen efecte depressor del sistema nerviós central, també incrementen sensiblement el risc de pneumònia: analgèsics opioides, hipnòtics, sedants (dits ansiolítics), antidepressius, fàrmacs amb efecte anticolinèrgic, gabapentina i pregabalina. Els inhibidors de la bomba de protons (omeprazole i similars) també incrementen sensiblement el risc de pneumònia. A Catalunya, el consum d'aquests grups de fàrmacs es concentra en la gent gran, amb taxes de prevalença del 10% al 40% segons el grup farmacològic, la franja d'edat i el sexe, i segons es visqui en una residència o no⁷⁻⁸. Un 75% dels més grans de 70 anys consumeix com a mínim un d'aquests fàrmacs⁹.

En els darrers mesos s'han publicat nombrosos estudis que, en conjunt, confirmen els increments del risc de pneumònia i de morir a causa de la covid-19 associats al consum d'aquests fàrmacs. En particular, un estudi sobre la totalitat de la població d'Escòcia, en el qual es van comparar els 4.251 casos de covid-19 greu (ingrés a UCI) o mortal amb 36.738 casos de covid-19 lleu, va concloure que un 38% dels casos greus o mortals de covid-19 fins a juny de 2020 serien atribuïbles a l'exposició a aquests fàrmacs (vegeu la Taula 1); prendre 10 medicaments o més de manera concomitant s'associava a un increment d'11 vegades del risc (RR = 10,8 [IC95%, 8,8-13,3])¹⁰.

TAULA 1. Associació de casos greus o mortals de covid-19 amb el consum previ de fàrmacs, en pacients que no vivien a residències (Font: McKeigue et al., 2021¹⁰)

| Grup farmacològic | Risc relatiu |
|-----------------------------------|-------------------|
| Neuroleptics | 4,18 (3,42-5,11) |
| Inhibidors de la bomba de protons | 1,81 (1,66-1,98) |
| Analgèsics opioides | 2,60 (2,32-2,92)* |
| Gabapentinoides | 2,29 (1,98-2,65) |
| Hipnòtics | 1,74 (1,45-2,09) |
| Ansiolítics | 1,25 (1,04-1,51) |
| Antidepressius tricíclics | 1,59 (1,38-1,83) |
| Antidepressius ISRS** | 1,60 (1,40-1,83) |
| Altres antidepressius | 2,71 (2,34-3,14) |
| Antihistamínics | 1,61 (1,40-1,85) |

* Equivalents de 50 mg de morfina.

** ISRS: inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina.

El més preocupant d'aquesta qüestió és que nombrosos estudis han mostrat de manera repetida que, com a mínim, un 40% de les persones tractades reben aquests fàrmacs sense cap justificació clínica. Emmalaltir o morir per haver pres un fàrmac innecessari és una cruel ironia.

2) Farmacovigilància de les vacunes. El paper de les institucions

Fins ara, el ràpid desenvolupament de vacunes contra la covid-19, basades en diferents tecnologies, ha estat la millor notícia de l'epidèmia. En els assaigs clínics, les vacunes van mostrar una eficàcia elevada i inesperada i també una seguretat raonable.

No obstant, convé considerar les limitacions dels assaigs clínics per produir informació sobre una vacuna que es pretén d'administració massiva. En un assaig clínic, els participants són distribuïts a l'atzar a cadascun dels grups de tractament comparats; en principi, això permet concloure que qualsevol diferència observada entre els grups és atribuïble a l'efecte de la intervenció avaluada. En canvi, quan es comparen persones que estan rebent un tractament amb altres que no el prenen, es parla d'estudis observacionals. Els estudis observacionals no són amb distribució aleatòria i, per tant, són en principi menys convincents per demostrar relacions de causalitat. No obstant, contenen dades sobre subgrups de població poc representats en els assaigs clínics (o exclosos per protocol) i permeten establir relacions de causalitat si es para atenció a la plausibilitat biològica de l'efecte observat, la seqüència temporal entre exposició i aparició de l'efecte, la relació dosi-resposta, la consistència dels resultats en diferents subgrups i la seva coherència amb els d'altres estudis, la magnitud de la diferència observada (força de l'associació) i la significació estadística.

Els assaigs clínics es fan en poblacions necessàriament seleccionades, que no són representatives de la variabilitat de les persones que després rebran el fàrmac o la vacuna.

Durant més de vint anys s'han equiparat els resultats dels assaigs clínics a "evidència" (és evident allò que és "clar a la visió, clar a l'enteniment, talment que no pot donar lloc a dubtes"), una paraula d'origen industrial que la medicina, per la seva naturalesa, hauria d'evitar (i de la que s'omplen la boca els experts mediàtics i periodistes especialitzats). Els resultats dels estudis observacionals han estat considerats secundaris o merament indicatius. Efectivament, els assaigs clínics mesuren l'eficàcia de les intervencions sanitàries; és a dir, la diferència entre aplicar o no aplicar la intervenció en qüestió.

No obstant, els estudis observacionals donen informació sobre la pràctica real; és a dir, sobre l'efectivitat i els efectes indesitjats de les intervencions. En relació amb la covid-19, els participants en els assaigs clínics sobre les noves vacunes no vivien en residències, però les primeres persones que les van rebre vivien en residèn-

cies. Als assaigs clínics no hi havia hagut cap participant de més de 85 anys, però es va començar a vacunar persones de 80 i de 90 anys. Quan es va començar la vacunació, vàrem entrar en un gran experiment global, ple d'incerteses. De moment està anant bé, excepte que, com era d'esperar, es detecten efectes indesitjats de baixa incidència que tenien poques probabilitats de ser identificats en els assaigs clínics.

Per exemple, les preguntes que ens fèiem el gener de 2021, quan es van publicar els primers resultats d'assaigs clínics amb les vacunes Comirnaty¹ i Spikevax², quan va començar la campanya de vacunació, continuen essent plenament vigents:

- Els resultats publicats es referien a poques setmanes de seguiment i, per tant, no sabíem quant duraria l'efecte protector; ara sabem que disminueix amb el temps, sobretot enfront de la variant delta. En relació amb aquest fet i amb la promoció de les terceres dosis, no es coneix la seguretat de repetir, en grans poblacions, dosis de noves vacunes que són en realitat fàrmacs d'una classe nova, de la qual ignorem els possibles efectes a llarg termini, durant anys o potser per tota la vida.

- Desconeixíem si la vacuna evita la transmissió de la malaltia. L'experiència està demostrant que la vacuna no evita el contagi. Per exemple, en un estudi s'ha examinat la dinàmica del virus en persones contagiades anteriorment vacunades, amb la dinàmica en persones no vacunades. No es van trobar diferències en la càrrega viral màxima ni en la durada de la proliferació, i una diferència de dos dies en quedar lliure de virus i en la durada de la infecció aguda¹¹.

- Es coneixen malament la incidència i el paper de l'edat i el sexe i d'altres factors de risc de les trombosis venoses, miocarditis, cardiopatia isquèmica i altres possibles efectes indesitjats greus de les vacunes.

- Es desconeix l'eficàcia protectora de les vacunes sobre les noves variants del virus. L'egoisme dels països rics impedeix la vacunació amb primeres dosis de la major part de la humanitat. Mentre en els primers s'administren terceres dosis i es vacunen nens i adolescents, a hores d'ara menys del 5% de la població dels països empobrits ha rebut una primera dosi. A part de l'evident manca de solidaritat que això suposa, en principi la iniquitat global en la vacunació implicarà més risc d'aparició de noves variants a països i en poblacions que no estan vacunats, variants que retornaran al món vacunat.

En aquest context, l'ús escàs que s'ha fet de les bases de dades sanitàries per fer un seguiment de la vacunació i dels seus efectes en el context de l'epidèmia no és probablement sols una oportunitat perduda, sinó més aviat un trist reflex de la manca de voluntat del sistema nacional de salut per ser un veritable productor de coneixement i no un receptor passiu de missatges massa sovint motivats per

interessos de mercat i de missatges d'una medicina que és especialitzada i hospitalocèntrica, però està deslligada de la comunitat.

Per altra banda, el seguiment de la seguretat de les vacunes ha posat de manifest les deficiències de la farmacovigilància a la Unió Europea. L'EMA ha reaccionat tard i de manera paquidèrmica i insuficient davant els senyals d'efectes indesitjats que han anat sorgint i les seves vacil·lacions no han ajudat les autoritats dels estats membres a orientar la campanya de vacunació segons els resultats obtinguts.

Ha prevalgut la burocràcia per sobre de la ciència i el sentit comú. Per exemple, l'EMA no disposa de dades de vacunació en els estats membres segons franges d'edat i sexe. No es tracta (solament) d'un incident o de la ineptitud d'algun funcionari. L'EMA està concebuda per autoritzar la comercialització de medicaments i vacunes, "per regular el mercat", però no per a interactuar amb els sistemes sanitaris dels estats membres.

L'epidèmia ha fet evident que la legislació europea sobre farmacovigilància, basada en la notificació voluntària i en plans de gestió de riscos desenvolupats per les companyies¹², està més concebuda per protegir les companyies que per protegir els ciutadans.

3) Medicaments essencials i patents sobre medicaments

El ràpid desenvolupament de vacunes contra la covid-19 ha estat una fita remarcable i un triomf de la ciència. Ara mateix, les vacunes són un mitjà reconegudament eficaç per aturar l'epidèmia. Són medicaments essencials, segons la definició de l'OMS, "els que cobreixen les necessitats prioritàries d'atenció a la salut de la població, [...] atenent a la prevalença de les malalties i a la seva seguretat, eficàcia i cost-eficàcia comparativa". Essencials perquè són necessaris per garantir el dret a l'atenció de la salut. Essencials per garantir un dret humà fonamental. Han de ser considerats béns públics universals.

La pandèmia també ha posat de relleu la greu iniquitat global. Segons l'OMS, fins al febrer de 2021 deu països rics havien acaparat el 75% de les vacunes. Uns 130 països, on viuen més de 2.500 milions de persones, no n'havien rebut cap. Els països rics aporten finançament a COVAX (*COVID-19 Vaccines Global Access*), el mecanisme creat per garantir un accés global a les vacunes contra la covid-19, però alhora acaparen les vacunes.

Les vacunes han estat desenvolupades sobre la base de resultats d'investigació bàsica finançats majoritàriament amb fons públics. El seu ràpid desenvolupament i manufactura han estat possibles mercès a les injeccions de milers de milions d'euros del pressupost públic i a una expectativa de mercat garantida, que pot tenir continuïtat si en el futur cal repetir periòdicament la vacunació massiva contra la covid-19. Com és possible que en una situació de

pandèmia global les seves patents siguin propietat de les companyies fabricants de vacunes?

La pandèmia ha posat dolorosament de manifest la injustícia del sistema de patents sobre medicaments i vacunes, especialment si són considerats essencials. Després d'aportar milers de milions d'euros a diverses empreses per al desenvolupament de vacunes contra la covid-19, la Comissió Europea ha entrat en opaques negociacions de compra: no s'han fet públics els contractes malgrat les demandes del Parlament i no s'ha informat sobre preus, clàusules de responsabilitat, terminis de lliurament i altres qüestions que necessiten transparència. Els governs han estat capaços d'imposar restriccions inèdites de les llibertats de la ciutadania, però no ho han estat de fixar cap regla a les companyies farmacèutiques.

Com ha manifestat l'Assemblea Parlamentària del Consell d'Europa¹³, els interessos del mercat marquen l'agenda de la recerca mèdica, de la pràctica de la medicina i dels sistemes sanitaris. La pandèmia ha posat ben clarament de manifest que les estructures de regulació de la recerca i la comercialització dels medicaments i vacunes de la Unió Europea estan més pensades per regular (i protegir) el mercat que per a la protecció de la salut pública. Som encara a temps de promoure una recerca basada en els principis de la beneficència i la justícia, orientada als problemes de salut de la gent? Som encara a temps de cooperar, en comptes de competir en recerca, i de compartir les eines tecnològiques eficaces contra la covid-19 amb el conjunt de la humanitat?

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine through 6 months. *N Engl J Med.* 2021;385:1761-73. doi: 10.1056/NEJMoa2110345.
2. El Sahly HM, Baden LR, Essink B, Doblecki-Lewis S, Martin JM, Anderson EJ, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine at completion of blinded phase. *N Engl J Med.* 2021;385:1774-1758. doi: 10.1056/NEJMoa2113017.
3. Sen. Johnson Expert Panel on Federal Vaccine Mandates. 1 de novembre de 2021. Consultable a: <https://rumble.com/vokrf7-sen.-johnson-expert-panel-on-federal-vaccine-mandates.html>. Accés el 7 de desembre de 2021.
4. Bonfill X. L'avaluació de l'eficàcia terapèutica en temps de pandèmia. *Annals de Medicina.* 2022;105(1):9-11.
5. Laporte JR, Healy D. In the midst of the SARS-CoV-2 pandemic, caution is needed with commonly used drugs that increase the risk of pneumonia. 2 d'abril de 2020. Consultable a: <https://rxrisk.org/medications-compromising-covid-infections/>. Accés el 7 de desembre de 2021.
6. CatSalut. Riscos associats a l'ús simultani de diversos psicofàrmacs en gent gran (II) (desembre 16). <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/riscos-associats-a-lus-simultani-de-diversos-psicofarmacs-en-gent-gran-II-desembre-16/>. Accés el 7 de desembre de 2021.
7. Riscs de la polimediació en gent gran (agost 2016). <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/riscs-de-la-polimediacio-en-gent-gran/>. Accés el 7 de desembre de 2021.

8. Riscos de l'ús d'antidepressius en gent gran (juny 2016). <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/riscos-us-antidepressius-gent-gran/>. Accés el 7 de desembre de 2021.
9. Riscos de fàrmacs que empitjoren la funció cognitiva en gent gran: hipnosedants, anticolinèrgics 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-anticolinergics-i-estatines/>. Accés el 7 de desembre de 2021.
10. McKeigue PM, Kennedy S, Weir A, Bishop J, McGurnaghan SJ, McAllister D et al., on behalf of Public Health Scotland COVID-19 Health Protection Study Group. Relation of severe COVID-19 to polypharmacy and prescribing of psychotropic drugs: the REACT-SCOT case-control study. *BMC Med.* 2021 Feb 22;19(1):51. doi: 10.1186/s12916-021-01907-8.
11. Kissler SM, Fauver JR, Mack C, Tai CG, Breban MI, Watkins AE et al. Viral dynamics of SARS-CoV-2 variants in vaccinated and unvaccinated persons. *N Engl J Med.* 2021 Dec 23;385(26):2489-91. doi: 10.1056/NEJMc2102507.
12. Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2010 que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. *Diario Oficial de la Unión Europea*, L 348/74, 31 de desembre de 2010. <https://www.boe.es/doue/2010/348/L00074-00099.pdf>. Accés el 7 de desembre de 2021.
13. Council of Europe Parliamentary Assembly. Resolution 2071 (2015). Public health and the interests of the pharmaceutical industry: how to guarantee the primacy of public health interests? <http://assembly.coe.int/nw/xml/XRef/Xref-XML2HTML-en.asp?fileid=22154&lang=en>. Accés el 7 de desembre de 2021.