

Profilaxi del paludisme

Ja fa uns anys es va enregistrar l'aparició de soques de *P. falciparum* resistents a la cloroquina, a països llatino-americans, africans i asiàtics. Això va obligar a buscar noves fórmules de profilaxi i de tractament del paludisme. Una alternativa era la mefloquina, que pot ser activa sobre les soques resistents a la cloroquina. No obstant, la necessitat ineludible de reservar la mefloquina per al tractament de la malaltia, va portar a buscar altres estratègies per a la profilaxi.

Pirimetamina + sulfadoxina

Una segona alternativa era la combinació pirimetamina + sulfadoxina. Les sulfamides d'acció prolongada, com per exemple la sulfadoxina, són esquizonticides poc potents, que actuen gràcies a la seva acció antifòlica; combinades amb la pirimetamina, que és un altre antifòlic, s'obté un efecte sinèrgic. Malauradament, també s'ha enregistat resistència a aquesta combinació al Sud-Est Asiàtic, a Àfrica Oriental i a Llatino-Amèrica,¹ i per això l'OMS va recomanar la combinació triple de pirimetamina, sulfadoxina i mefloquina. La raó de la recomanació de la combinació era que s'esperava que amb ella es podria retardar l'aparició d'altres soques resistents a aquesta nova pauta.²

No obstant, des de llavors s'han enregistat alguns casos de síndrome de Stevens Johnson, sobretot entre viatgers que havien pres pirimetamina + sulfadoxina com a quimioprofilaxi.^{3,5} A més a més, les investigacions dels *Centers for Disease Control* (CDC) dels Estats Units realitzades a finals de 1984 varen situar el risc de reaccions cutànies greus (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson i necròlisi epidèrmica tòxica) a aquesta combinació en 1/11.000 a 1/25.000 persones tractades,^{6,8} en comptes de la xifra anteriorment acceptada d'1 de cada 100.000.^{9,10} No sembla que l'ús simultani de cloroquina incrementi el risc de reaccions cutànies greus.¹¹

A més a més, les dades que suggereixen que la sulfamida i la pirimetamina retardarien l'aparició de resistència a la mefloquina no són molt convinctes i en algunes àrees han aparegut soques resistents a les sulfamides.

Altres mesures

A alguns països s'havia recomanat l'amodiaquina per a la quimioprofilaxi. No obstant, al cap de pocs mesos es va poder comprovar que el risc d'agranulocitosi era elevat, de l'ordre d'un cas mortal per cada 2.000 a 8.000 persones tractades.^{12, 13}

A la taula 1 s'indiquen els productes que s'han recomanat amb més freqüència en els darrers 30 anys per a la profilaxi antipalúdica.¹⁴ Com es pot apreciar, el risc d'algunes reaccions adverses greus (amb una letalitat del 15-25 %) és relativament elevat. Aquest risc s'ha de comparar amb l'inconvenient de l'aparició de noves resistències comentat anteriorment, així com amb els beneficis que se n'obtenen, és a dir amb la prevenció del paludisme. Així per exemple, durant l'any 1984 el risc de parasitemia mortal entre viatgers nord-americans a Kenya va ser aproximadament el mateix que el risc de reacció adversa mortal al Fansidar.⁸ Malgrat la manca d'estudis que avaluin la relació benefici/risc en aquesta àrea, es pot dir amb seguretat que el risc d'infecció per *P. falciparum* no és molt alt.

Per altra banda, quan el viatger no ha de sortir de grans ciutats, el risc de picada de mosquits acostuma a ser molt menor. També es pot reduir aquest risc mitjançant l'ús de repel·lents dels mosquits (per exemple N,N-dietil-m-toluamida, hexanodiol o dimetilftalat),¹⁵ l'ús de mosquitera per dormir, el recobriment de les zones de pell generalment descobertes, l'ús d'insecticides en la vivenda a darrera hora de la tarda i qualsevol altra mesura destinada a evitar la picada de mosquits.

La quimioprofilaxi no prevé la infecció; és supressiva i en el millor dels casos limita la concentració sanguínia del paràsit (esquizont) fins a tal punt que no arriba a produir simptomatologia clínica.

Degut a totes aquestes consideracions, actualment es considera que potser no tothom hauria de fer quimioprofilaxi, segons el lloc on s'hagi de viatjar, el tipus de viatge (més urbà o més rural) i la durada.

Recomanacions

Actualment la recomanació més estesa és que les persones que viatgin a qualsevol regió endèmica han d'emprar preferiblement cloroquina, a una dosi setmanal per a adults de 500 mg (300 mg de cloroquina base), començant una setmana abans d'arribar-hi i continuant sis setmanes després de deixar-la. Les persones que viatgin a regions on hi hagi *P. falciparum* resistent a la cloroquina s'han d'endur a més a més una dosi terapèutica de sulfadoxina + pirimetamina (Fansidar®; la dosi terapèutica seria de 3 comprimits) per si presentessin un episodi de febre alta en una circumstància en la qual no poguessin tenir accés a la realització d'un diagnòstic i una atenció mèdica immediats. Per a viatges llargs cal endur-se més d'una dosi de Fansidar®.

1. World Health Organization Scientific Group. *Ser Inf Tècnics n.º 771*. Ginebra: Organització Mundial de la Salut, 1974.
2. Anònim. *WHO Drug Information Bull* 1984; 84: 4.
3. Vestergaard-Olsen V, Loft S, Kristensen KD. *Lancet* 1982; 2: 994.
4. Whitfield D. *Lancet* 1982; 2: 1272.
5. Hornstein OP, Ruprecht KW. *N Engl J Med* 1982; 307: 1529-30.
6. Centers for Disease Control. *MMWR* 1985; 33: 713-4.
7. Centers for Disease Control. *MMWR* 1985; 34: 185-95.
8. Miller KD, Lobel HO, Satriale RF, et al. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35: 451-8.
9. Lawson DH, Paice BJ. *Rev Infect Dis* 1982; 4: 429-33.
10. Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW. *Lancet* 1984; 2: 1152.
11. Rombo L, Stenback J, Lobel HO, et al. *Lancet* 1985; 2: 1298-9.
12. Hatton CSR, Peto TEA, Bunch C, et al. *Lancet* 1986; 1: 411-4.
13. Peto TEA, Gilks CF. *Lancet* 1986; 1: 1256-61.
14. Cook GC. *Lancet* 1988; 1: 32-7.
15. Anònim. *Med Letter Drugs Ther* 1985; 27: 62-4.

Taula1. Pautes de quimioprofilaxi que s'han emprat per a la prevenció de la infecció per *P. falciparum* en els darrers 30 anys, amb indicació de les seves dosis per a l'adult i dels seus efectes indesitjables més importants.

Medicament	Nom comercial	Dosi oral	Efectes indesitjables més importants	
			Greus	Menys greus
Proguanil	Paludrine®	100-200 mg al dia		Dèficit àcid fòlic
Clorproguanil	Lapudrine®	20 mg per setmana		
Pirimetamina	Daraprim®	25 mg per setmana		Dèficit àcid fòlic
Cloroquina (base)	Nivaquine®	300 mg per setmana	Neuroretinitis; afectació visual; molt rara, fins i tot després d'ús prolongat	
Cloroquina (150 mg) + clorproguanil (20 mg)	Lapaquin®	1 comp per setmana		
Cloroquina (150 mg) + pirimetamina (25 mg)	Darachlor®	1 comp per setmana		
Pirimetamina (12,5 mg) + dapsona (100 mg)	Maloprim®	1 comp per setmana	Agranulocitosi (1/10000 tractaments), generalment associada a dosis altes	Metahemoglobinèmia; hemólisi
Pirimetamina (25 mg) + sulfadoxina (500 mg)	Fansidar®	1 comp per setmana	Síndrome de Stevens-Johnson; necròlisi epidèrmica tòxica; vasculitis sistèmica; hepatitis; agranulocitosi (el risc de reacció potencialment mortal és d'1/5.000 tractaments)	Reaccions cutànies; neutropènia
Amodiaquina ^a	Camoquin®	400 mg per setmana	Hepatitis	Neutropènia
Amodiaquina (150 mg) + primaquina (15 mg) ^a	Camoprim®	1 comp per setmana		
Mefloquina	Lariam®	250 mg per setmana		
Mefloquina + Fansidar®	Fansimef®	1 comp de cadascun per setmana		

^aRetirada del mercat com a quimioprofilàctic.

L'acatísia és un dels efectes indesitjables de diagnòstic més difícil

L'acatísia és la impossibilitat d'estar-se quiet. Potser és un dels trastorns extrapiramidals produïts per medicaments (en general els antipsicòtics) que passa desapercebut més sovint. Amb freqüència l'acatísia es confon amb la mateixa malaltia de base; a més a més no hi ha criteris específics per establir-ne el diagnòstic.

Clínica

L'acatísia es manifesta per un estat de tensió i agitació psicomotriu que dificulta mantenir una situació de repòs; és freqüent que els malalts ho descriguin com a inquietud i nerviosisme, acompanyats molt sovint d'ansietat i d'insomni. De vegades el quadre s'interpreta com a un empitjorament de la malaltia psiquiàtrica tractada, i s'augmenta la dosi del neurolèptic prescrit. En alguns casos, i com a conseqüència d'aquests esdeveniments, el malalt pot rebutjar la medicació i aquest pot ser un nou motiu per confirmar el diagnòstic d'empitjorament de la malaltia de base. De vegades la gran tensió que produeix aquesta concatenació de fets i la pròpia experiència vivencial de l'acatísia han conduït al suïcidi.¹

Alguns autors consideren que hi hauria dos tipus de components en l'expressivitat clínica de l'acatísia: un de subjectiu (psicològic) i un altre d'objectiu (motor). Els símptomes subjectius inclourien una sensació de tensió, d'impossibilitat de romandre en repòs i de necessitat imperiosa de moviment. El component motor (que es suposa secundari als símptomes psicològics) consistiria en inquietud i hiperactivitat, trillejar dels dits dels peus, balanceig constant del cos o, en les formes més greus, impossibilitat de romandre assegut, dret o estirat, amb canvis continus de la posició del cos, passejades constants, etc. Generalment els dos components es presenten junts, encara que en els casos més lleus es pot manifestar exclusivament el component psicològic.² L'absència o presència del component psicològic seria, segons alguns autors, l'element per establir el diagnòstic diferencial: a diferència del que succeeix en l'acatísia per medicaments, en l'acatísia histèrica i en l'«espontània» el component psicològic estaria absent.³

Encara que l'acatísia es pot presentar com a una manifestació única, molt sovint apareix combinada amb altres trastorns extrapiramidals, com parkinsonisme i discinèsies. Se'n distingeixen dues formes segons el temps que tarda en aparèixer: l'acatísia aguda sol aparèixer al cap d'uns dies de

començar el tractament, acostuma a dependre de la dosi i a desaparèixer quan es redueix la dosi o quan es suspèn el fàrmac; l'acatísia tardana apareix al cap de mesos de tractament continuat, no sembla dependre de la dosi i acostuma a empitjorar quan es suspèn el tractament.

La incidència d'aquest trastorn varia, segons els estudis i el fàrmac implicat, entre un 5 i un 50 % dels malalts tractats,⁴ amb una incidència mitjana del 20 %. Els estudis més recents indiquen que és la reacció extrapiramidal més freqüent dels antipsicòtics i d'altres fàrmacs (vegeu la taula 1). L'edat i el sexe no semblen ser factors de risc específics.

Les bases neuroquímiques responsables de l'acatísia no estan aclarides del tot. S'ha suggerit que seria conseqüència del bloqueig dels receptors dopaminèrgics postsinàptics.² Tots els neurolèptics poden produir acatísia. Hi ha altres fàrmacs que bloquegen els receptors dopaminèrgics a nivell central i que també poden ser causants d'aquest trastorn. A la taula 1 s'indiquen els fàrmacs antidopaminèrgics d'ús més corrent al nostre país. Apart dels esmentats, també s'han referit casos atribuïts a la levodopa. S'ha descrit un cas d'acatísia en un home jove després de suspendre el tractament amb oxazepam.⁵

Tractament

El tractament més eficaç de l'acatísia és reduir la dosi o retirar el fàrmac responsable. No hi ha cap fàrmac amb eficàcia clínica ben documentada per al tractament d'aquest trastorn, el qual, no obstant, s'ha tractat tradicionalment amb anticolinèrgics. També s'han utilitzat benzodiazepines (diazepam i lorazepam) i recentment s'ha suggerit que el propranolol en milloraria els símptomes.⁶

Taula 1. Fàrmacs antidopaminèrgics d'ús més corrent al nostre país.

Fàrmac	Especialitats que el contenen
Flupentixol	Deanxit® (amb melitracè)
Sulpirida	Dogma® Tepazepam® (amb diazepam, tiamina i piridoxina)
Metoclopramida ^a	Primperan®, Aeroflat®, Ulcofar® i altres

^a La cleboprida (Clanzol®, Cleboril®, Vuxolin®) és una altra ortopramida molt emprada al nostre medi, d'estructura similar a la de la metoclopramida; no obstant, no s'han publicat casos d'acatísia atribuïts a cleboprida.

El diagnòstic precoç de l'acatísia produïda per medicaments és de gran importància clínica, ja que pot conduir a actes de violència,⁷ suïcidi¹ o abandó del tractament. Al nostre medi no hi ha informació sobre la magnitud d'aquest problema. No hem rebut cap notificació d'acatísia diagnosticada com a tal. No obstant, algunes notificacions recorden la clínica de l'acatísia (inquietud, insomni, agitació psicomotriu, etc.). Esperem que la publicació d'aquesta nota ajudi en el diagnòstic diferencial dels quadres que simulen els components psicològic o motor d'aquesta síndrome.

1. Drake RE, Ehrlich J. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 499-501.
2. Szabadi E. *Br Med J* 1986; 292: 1034-5.
3. Stahl SM. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 915-7.
4. Ball R. *J Soc Med* 1985; 78: 748-52.
5. Mendelson G. *Lancet* 1978; 1: 565.
6. Adler L, Angrist B, Peselow E, et al. *J Clin Psychopharmacol* 1985; 5: 164-6.
7. Keckich WA. *JAMA* 1978; 240: 2185.

ISSN 0214-1992.

© Institut Català de Farmacologia. CS Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron sn, 08035 Barcelona. L'Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i persegueix la promoció d'un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a **Butlletí Groc** no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altre promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

Subscripcions: Espanya, 1.000 ptes; estranger 10 \$. Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a l'Institut Català de Farmacologia.

Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo por escrito al Institut Català de Farmacologia.