

## Profilaxis del paludismo

Hace ya unos años se registró la aparición de cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina, en países latinoamericanos, africanos y asiáticos. Esto obligó a buscar nuevas fórmulas de profilaxis y tratamiento del paludismo. Una alternativa era la mefloquina, que puede ser activa sobre las cepas resistentes a la cloroquina. No obstante, la necesidad ineludible de reservar la mefloquina para el tratamiento de la enfermedad, condujo a la búsqueda de otras estrategias para la profilaxis.

### Pirimetamina + sulfadoxina

Una segunda alternativa era la combinación pirimetamina + sulfadoxina. Las sulfamidas de acción prolongada, tales como la sulfadoxina, son esquizotónicas poco potentes, que actúan gracias a su acción antifólica. Combinadas con la pirimetamina, que es otro antifólico, se obtiene un efecto sinérgico. Desgraciadamente, también se han registrado resistencias a esta combinación en el Sudeste Asiático, África Oriental y Latinoamérica,<sup>1</sup> por eso la OMS recomendó la combinación triple de pirimetamina, sulfadoxina y mefloquina. Esta combinación se recomendó porque se esperaba que con ella se podría retrasar la aparición de otras cepas resistentes a esta nueva pauta.<sup>2</sup>

Sin embargo, desde entonces se han registrado algunos casos de síndrome de Stevens-Johnson, sobre todo entre viajeros que habían tomado pirimetamina + sulfadoxina como quimioprofilaxis.<sup>3,5</sup> Además, las investigaciones de los *Centers for Disease Control* (CDC) de los Estados Unidos realizadas a finales de 1984 cifraron el riesgo de reacciones cutáneas graves (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) a esta combinación en 1/11.000 a 1/25.000 personas tratadas,<sup>6,8</sup> en vez de la cifra anteriormente aceptada de 1 de cada 100.000.<sup>9,10</sup> No parece que el uso simultáneo de cloroquina incremente el riesgo de reacciones cutáneas graves.<sup>11</sup>

Asimismo, los datos que sugieren que la sulfamida y la pirimetamina retrasarían la aparición de resistencia a la mefloquina no son muy convincentes y en algunas áreas han aparecido cepas resistentes a las sulfamidas.

### Otras medidas

En algunos países se había recomendado la amodiaquina para la quimioprofilaxis. Sin embargo, al cabo de pocos meses se pudo comprobar que el riesgo de agranulocitosis era elevado, del orden de un caso mortal por cada 2.000 a 8.000 personas tratadas.<sup>12,13</sup>

En la tabla 1 se indican los productos que se han recomendado con mayor frecuencia en los últimos 30 años para la quimioprofilaxis antipalúdica.<sup>14</sup> Como se puede apreciar, el riesgo de algunas reacciones adversas graves (con una letalidad del 15-25%) es relativamente elevado. Este riesgo debe compararse con el inconveniente de la aparición de nuevas resistencias mencionado anteriormente, y también con los beneficios que se obtienen, es decir con la prevención del paludismo. Así por ejemplo, durante el año 1984 el riesgo de parasitemia mortal entre viajeros norteamericanos a Kenia fue aproximadamente el mismo que el riesgo de reacción adversa mortal al Fansidar.<sup>8</sup> A pesar de la falta de estudios que evalúen la relación beneficio/riesgo en esta área, se puede decir con seguridad que el riesgo de infección por *P. falciparum* no es muy alto.

Por otro lado, cuando el viajero no tiene que salir de las grandes ciudades, el riesgo de picadura de mosquito suele ser mucho menor. También se puede reducir este riesgo mediante el uso de repelentes de mosquitos (por ejemplo N,N-diethyl-m-toluamida, hexanodiol o dimetilftalato),<sup>15</sup> el uso de mosquitera para dormir, el recubrimiento de las zonas de la piel generalmente al descubierto, el uso de insecticidas en la vivienda al acabar la tarde y cualquier otra medida destinada a evitar la picadura de mosquito.

La quimioprofilaxis no previene la infección; es supresiva y en el mejor de los casos limita la concentración sanguínea del parásito (esquizonte) hasta tal punto que no llega a producir sintomatología clínica.

Debido a todas estas consideraciones, actualmente se considera que quizás no todo el mundo debería seguir quimioprofilaxis, según el lugar a donde se viaje, el tipo de viaje (más urbano o más rural) y su duración.

## Recomendaciones

La recomendación más extendida actualmente es que las personas que viajen a cualquier región endémica tienen que utilizar preferentemente cloroquina, a una dosis semanal para adultos de 500 mg (300 mg de cloroquina base), empezando una semana antes de llegar y continuando seis semanas después de partir. Las personas que viajen a regiones donde haya *P. falciparum* resistente a la cloroquina tienen que llevar además una dosis terapéutica de sulfadoxina + pirimetamina (Fansidar®; la dosis terapéutica sería de 3 comprimidos) por si se presentara un episodio de fiebre alta en una situación en la que no pudieran tener acceso a la realización de un diagnóstico y una atención médica inmediatos. Para viajes largos se debe llevar más de una dosis de Fansidar®.

1. World Health Organization Scientific Group. *Ser Inf Tècnics n.º 771*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1974.
2. Anónimo. *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. Anónimo. *Med Letter Drugs Ther* 1985; 27: 62-4.

**Tabla1. Pautas de quimioprofilaxis que se han utilizado para la prevención de la infección por *P. falciparum* en los últimos treinta años, con indicación de sus dosis para el adulto y de sus efectos indeseables más importantes.**

Medicamento	Nombre comercial	Dosis oral	Efectos indeseables más importantes	
			Graves	Menos graves
Proguanil	Paludrine®	100-200 mg al día		Déficit ácido fólico
Clorproguanil	Lapudrine®	20 mg por semana		
Pirimetamina	Daraprim®	25 mg por semana		Déficit ácido fólico
Cloroquina (base)	Nivaquine®	300 mg por semana	Neurorretinitis; afectación visual; muy rara, incluso después de uso prolongado	
Cloroquina (150 mg) + clorproguanil (20 mg)	Lapaquin®	1 comp por semana		
Cloroquina (150 mg) + pirimetamina (25 mg)	Darachlor®	1 comp por semana		
Pirimetamina (12,5 mg) + dapsona (100 mg)	Maloprim®	1 comp por semana	Agranulocitosis (1/10000 tratamientos), generalmente asociada a dosis altas	Metahemoglobinemia; hemólisis
Pirimetamina (25 mg) + sulfadoxina (500 mg)	Fansidar®	1 comp por semana	Síndrome de Stevens-Johnson; necrólisis epidérmica tóxica; vasculitis sistémica; hepatitis; agranulocitosis (el riesgo de reacción potencialmente mortal es de 1/5.000 tratamientos)	Reacciones cutáneas; neutropenia
Amodiaquina <sup>a</sup>	Camoquin®	400 mg por semana	Hepatitis	Neutropenia
Amodiaquina (150 mg) + primaquina (15 mg) <sup>a</sup>	Camoprim®	1 comp por semana		
Mefloquina	Lariam®	250 mg por semana		
Mefloquina + Fansidar®	Fansimef®	1 comp de cada uno por semana		

<sup>a</sup>Retirada del mercado como quimioprofiláctico.

# La acatisia es uno de los efectos indeseables de diagnóstico más difícil

La acatisia es la imposibilidad de estar quieto. Quizás sea uno de los trastornos extrapiramidales producidos por medicamentos (en general los antipsicóticos) que pasa desapercibido con mayor frecuencia. A menudo la acatisia se confunde con la misma enfermedad de base y además no existen criterios específicos para establecer su diagnóstico.

## Clínica

La acatisia se manifiesta por un estado de tensión y agitación psicomotriz que hace difícil mantener una situación de reposo; los enfermos lo describen con frecuencia como inquietud o nerviosismo, a menudo acompañados de ansiedad e insomnio. A veces el cuadro se interpreta como un empeoramiento de la enfermedad psiquiátrica tratada, y se aumenta la dosis del neuroléptico prescrito. En algunos casos, y como consecuencia de estos hechos, el enfermo puede rechazar la medicación y éste puede ser un nuevo motivo para confirmar el diagnóstico de empeoramiento de la enfermedad de base. A veces la gran tensión producida por esta concatenación de hechos y la propia experiencia vivencial de la acatisia han conducido al suicidio.<sup>1</sup>

Algunos autores consideran que existirían dos tipos de componentes en la expresividad clínica de la acatisia: uno subjetivo (psicológico) y otro objetivo (motor). Los síntomas subjetivos incluirían una sensación de tensión, de imposibilidad de permanecer en reposo y de necesidad imperiosa de movimiento. El componente motor (que se supone secundario a los síntomas psicológicos) consistiría en inquietud e hiperactividad, repiqueteo de los dedos de los pies, balanceo constante del cuerpo, o, en sus formas más graves, imposibilidad de permanecer sentado, de pie o tumbado, con cambios continuos de la posición del cuerpo, paseos constantes, etc. Generalmente los dos componentes se presentan juntos, aunque en los casos más leves se puede manifestar exclusivamente el componente psicológico.<sup>2</sup> La ausencia o presencia del componente psicológico sería, según algunos autores, el elemento para establecer el diagnóstico diferencial: a diferencia de lo que sucede en la acatisia por medicamentos, en la acatisia histérica y en la «espontánea» el componente psicológico estaría ausente.<sup>3</sup>

Aunque la acatisia se puede presentar como una manifestación única, muy a menudo aparece combinada con otros trastornos extrapiramidales, como parkinsonismo y discinesias. Se distinguen

dos formas según el tiempo que tarda en aparecer: la **acatisia aguda** suele aparecer días después de empezar el tratamiento, suele depender de la dosis y desaparecer cuando se reduce la dosis o cuando se suspende el fármaco; la **acatisia tardía** aparece después de meses de tratamiento continuo, no parece depender de la dosis y suele empeorar cuando se suspende el tratamiento.

La incidencia de este trastorno varía, según los estudios y el fármaco implicado, entre un 5 y un 50% de los enfermos tratados,<sup>4</sup> con una cifra media del 20 %. Los estudios más recientes indican que es la reacción extrapiramidal más frecuente de los antipsicóticos y de otros fármacos (véase la tabla 1). La edad y el sexo no parecen ser factores de riesgo específicos.

Las bases neuroquímicas responsables de la acatisia no han sido totalmente esclarecidas. Se ha sugerido que sería consecuencia del bloqueo de los receptores dopaminérgicos postsinápticos.<sup>2</sup> Todos los neurolépticos pueden producir acatisia. Hay otros fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos a nivel central y que también pueden ser causantes de este trastorno. En la tabla 1 se indican los fármacos antidopaminérgicos de uso más corriente en nuestro país. Aparte de los mencionados, también se han referido casos atribuidos a la levodopa. Se ha descrito un caso de acatisia en un hombre joven después de la suspensión del tratamiento con oxacepam.<sup>5</sup>

## Tratamiento

El tratamiento más eficaz de la acatisia es reducir la dosis o retirar el fármaco responsable. No existe ningún fármaco con eficacia clínica bien documentada para el tratamiento de este trastorno que, no obstante, se ha tratado tradicio-

**Tabla 1. Fármacos antidopaminérgicos de uso más corriente en nuestro país.**

Fármaco	Especialidades que lo contienen
Flupentixol	Deanxit® (con melitraceno)
Sulpirida	Dogma® Tepazepan® (con diacepam, tiamina y piridoxina)
Metoclopramida <sup>a</sup>	Primperan®, Aeroflat®, Ulcofar® y otros

<sup>a</sup> La cleboprida (Clanzol®, Cleboril®, Vuxolin®) es otra ortopramida muy usada en nuestro medio, de estructura similar a la de la metoclopramida; no obstante, no se han publicado casos de acatisia atribuidos a cleboprida.

nalmente con anticolinérgicos. También se han utilizado benzodiacepinas (diacepam y loracepam) y recientemente se ha sugerido que el propranolol mejoraría los síntomas.<sup>6</sup>

El diagnóstico precoz de la acatisia producida por medicamentos es de gran importancia clínica, ya que puede conducir a actos de violencia,<sup>7</sup> suicidio<sup>1</sup> o abandono del tratamiento. En nuestro medio no hay información sobre la magnitud de este problema. No hemos recibido ninguna notificación de acatisia diagnosticada como tal. No obstante, algunas notificaciones recuerdan la clínica de la acatisia (inquiétude, insomnio, agitación psicomotriz, etc.). Esperamos que la publicación de esta nota ayude en el diagnóstico diferencial de los cuadros que simulan los componentes psicológico y motor de este 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 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CS Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. El Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y persigue la promoción de un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones: España, 1.000 ptas; extranjero 10 \$. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho per escrit a l'Institut Català de Farmacologia.