

Atención farmacéutica a viajeros internacionales: profilaxis antipalúdica con cloroquina más proguanil

J. L. HERNÁNDEZ TINTORER, L. LORDUY OSÉS¹

*Servicio de Medicina Preventiva y Análisis Clínicos. ¹Servicio de Farmacia.
Hospital Vázquez Bernabeu. Valencia*

Resumen

Se realiza un seguimiento farmacoterapéutico a 42 viajeros a los que se prescribió quimioprofilaxis antipalúdica con cloroquina más proguanil.

El estudio retrospectivo, mediante notificación, muestra un 69% de cumplimiento de la quimioprofilaxis. La aparición de efectos adversos atribuibles a este tipo de medicación alcanzaría a un 33% de los viajeros.

Los efectos adversos detectados fueron principalmente de tipo gastrointestinal (28,5% de los viajeros) con intensidad leve o moderada.

Los datos obtenidos coinciden con el perfil de seguridad de la asociación cloroquina/proguanil establecido en la bibliografía internacional.

Se concluye en la conveniencia de comenzar la quimioprofilaxis antipalúdica 15 días antes de la salida del viaje, cuando se prevean estancias en destino prolongadas, con el fin de poder detectar previamente los posibles efectos adversos.

Palabras clave: Viajeros internacionales. Seguimiento farmacoterapéutico. Cloroquina/proguanil. Profilaxis antipalúdica.

Summary

A pharmacotherapeutic follow-up of 42 voyagers prescribed with antimalarial chemoprophylaxis including chloroquine plus proguanil was performed.

A report-based retrospective study showed 69% of chemoprophylaxis compliance. Adverse effects related to this type of medication would develop in 33% of voyagers.

Adverse effects most commonly detected were mainly mild to moderate gastrointestinal (28.5% of voyagers) events.

Recibido: 27-02-2003
Aceptado: 15-01-2004

Correspondencia: José Luis Hernández Tintorer. Servicio Medicina Preventiva y Análisis Clínicos. Hospital Vázquez Bernabeu. Apdo. 22057. 46071 Valencia.

Resulting data are consistent with the safety profile of the chloroquine/proguanil combination as established in the international literature.

It is concluded that antimalarial chemoprophylaxis should be initiated at 15 days before departure when prolonged stays are expected, so that potential adverse effects may be detected beforehand.

Key words: International voyagers. Pharmacotherapeutic follow-up. Chloroquine/proguanil. Antimalarial prophylaxis.

INTRODUCCIÓN

Los programas de Atención Farmacéutica a Viajeros Internacionales, programas VINTAF, se han puesto en marcha recientemente en diversas Comunidades Autónomas, coordinados por la organización Colegial, con el fin de informar e incidir en el cumplimiento terapéutico de la quimioprofilaxis antipalúdica y vacunaciones necesarias en aquellas personas que van a realizar viajes a zonas geográficas de riesgo sanitario. Estos programas prestan atención al estudio de los posibles problemas relacionados con la medicación (PRM).

En este trabajo se presenta una aportación al programa VINTAF realizada desde el medio hospitalario dirigida a viajeros en situaciones especiales.

METODOLOGÍA

La aplicación hospitalaria de este programa de Atención Farmacéutica sigue el modelo del VINTAF, que se expone más adelante, y se desarrolla según la metodología Dáder (1) adaptada.

Los PRM se clasifican en seis categorías agrupadas en tres grandes grupos: necesidad, efectividad y seguridad.

Se hace notar que en este trabajo se siguen las recomendaciones del Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (2).

La adaptación de la metodología Dáder supone dos ciclos en la atención farmacéutica: el primero antes del inicio del viaje y el segundo un mes después del regreso.

En el segundo ciclo se recaban datos en cuanto a problemas de salud padecidos durante el viaje (relatados por el viajero), vacunaciones efectuadas y cumplimiento de quimioprofilaxis antipalúdica.

No se consideraron los efectos adversos surgidos dentro de las 48 horas posteriores a las vacunaciones.

El cumplimiento de la profilaxis antipalúdica se consideró positiva sólo en los casos en que fue llevada a cabo con regularidad absoluta. Los datos en cuanto a cumplimiento/incumplimiento proceden de entrevista, no de tests objetivos.

Para evaluar las reacciones adversas se consideró la gravedad o la discapacitación producida de acuerdo a la siguiente clasificación (3):

Grado 1: relativamente leves.

Grado 2: moderados pero sin interferir en las actividades diarias.

Grado 3: moderados necesitando atención médica.

Grado 4: requiriendo atención hospitalaria.

El programa VINTAF se llevó a cabo sobre un colectivo de 42 personas (35 varones y 7 mujeres, edad media $29,3 \pm 8,2$) para un viaje con estancia prevista de 3 meses en Kabul (Afganistán). Esta ciudad se encuentra en estado de devastación tras prolongados conflictos bélicos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1^{er} ciclo VINTAF: antes del inicio del viaje

Se recogieron los datos previos para el desarrollo de este programa.

— Fechas salida: entre mayo y septiembre de 2002.

— Tipo de viaje: urbano/rural en zona devastada.

— Alojamiento: tipo campamento.

— Participantes sin experiencia previa en este destino geográfico.

— Viaje I/V con escalas superiores a 24 horas en El Cairo (Egipto) y Masqat (Omán).

La historia farmacoterapéutica de los participantes no reveló ninguna información significativa en cuanto a problemas de salud, medicación habitual o alergias.

Los viajeros fueron informados de las vacunaciones recomendables y del riesgo de paludismo (no desdeñable: riesgo de paludismo de mayo a finales de noviembre, por *Plasmodium vivax* y *Plasmodium falciparum*). Se explicaron las medidas de protección contra la picadura de mosquitos, profilaxis anticolérica y quimioprofilaxis antipalúdica. La derivación a un centro de medicina preventiva conllevó informes farmacéuticos individuales

que consideraban la indicación de vacunas (difteria-tétanos, fiebre tifoidea, hepatitis A, hepatitis B, poliomiéлитis trivalente, meningitis meningocócica tetravalente, triple vírica sarampión-rubéola-parotiditis).

Siguiendo recomendaciones internacionales (OMS) se sugirió en el informe farmacéutico la quimioprofilaxis antipalúdica con un comprimido diario de Resochin (150 mg de cloroquina fosfato equivalentes a 100 mg de cloroquina base/día) y dos comprimidos diarios de Paludrine (200 mg de proguanil/día), a comenzar un día antes de emprender el viaje, mantenida durante toda la estancia en destino y a finalizar 4 semanas después del regreso.

Se investiga sobre los viajeros en los que podría estar contraindicada la profilaxis antipalúdica con la asociación cloroquina/proguanil (Resochin®/Paludrine®) por alergia, retinopatía, porfiria, insuficiencia hepática, epilepsia, déficit de G6PD, o psoriasis.

Una vez descartadas las contraindicaciones se confirma la indicación de la profilaxis antipalúdica mencionada.

2^o ciclo VINTAF: al regreso del viaje

Un nuevo estado de la situación se plantea un mes después del regreso.

El cumplimiento de la profilaxis antipalúdica, en los términos indicados, se consideró positiva en 29 casos (en el 69,05% de los viajeros); en lo sucesivo los porcentajes hacen referencia al número de viajeros.

Se detectaron 15 casos (35,7%) en los que se produjeron descargas diarreas que cesaron con tratamiento sintomático.

En 5 casos (11,9%) se observaron náuseas y vómitos de cierta intensidad y en 4 casos (9,5%) dolores abdominales.

Algunos viajeros padecieron problemas gastrointestinales combinados (diarrea y dolor abdominal; náuseas, vómitos y diarreas) acumulando los anteriormente señalados.

Se constató un caso con un cuadro psicótico leve que fue asistido médicamente.

Igualmente se detectó un caso de fracaso renal agudo (FRA) con niveles elevados de creatinina y urea en sangre, este último dato en torno a 200 mg/dl, lo que fue causa, entre otras actuaciones, de suspensión de la profilaxis antipalúdica.

Tras el regreso del viaje, todavía en periodo de profilaxis antipalúdica, los viajeros fueron sometidos a diversos controles médicos. En estos controles se detectaron 7 casos (16,6%) con alteraciones en los valores de urea y creatinina en sangre con desviaciones en su valor normal superior en torno al 20%, respectivamente.

Asimismo se observaron 9 casos (21,4%) con alteraciones en las enzimas GOT y GPT también con incrementos, aproximadamente de un 20%, respecto a sus valores normales superiores.

Controles realizados con posterioridad a los 2 y 3 meses del regreso demostraron evolución hacia la normalidad en los valores de los parámetros anteriores.

No se detectaron procesos febriles.

No se comunicaron otras patologías derivadas de la estancia en ese destino.

Problemas relacionados con medicamentos (PRM)

PRM relativos a la necesidad de la medicación

Tras evaluar los resultados se analizaron posibles problemas relacionados con la medicación (PRM), en este caso la profilaxis antipalúdica con cloroquina más proguanil.

La posibilidad de PRM en relación a la necesidad de la medicación se pone de manifiesto en los 13 casos (30,95%) de incumplimiento de la profilaxis antipalúdica (causa potencial de PRM 1 = no tomar la medicación que se necesita).

El incumplimiento de la profilaxis antipalúdica se clasificó en 4 categorías:

- No efectuada desde inicio: 3 casos.
- Abandonada durante la estancia en destino: 3 casos.
- Abandonada tras el regreso sin cumplimentar las 4 semanas preceptivas: 6 casos.
- Uso irregular: 1 caso.

Las principales razones de incumplimiento aducidas—no combinadas—, fueron las siguientes:

- Por voluntad propia, no razonada: 6 casos.
- Por influencia de otra persona (no personal sanitario): 1 caso.
- Por olvido: 2 casos.
- Por asociación con efectos adversos: 4 casos (1 por prescripción facultativa tras FRA).

Los resultados obtenidos en cuanto a incumplimiento de la profilaxis antipalúdica, 30,95%, se encuentran en el nivel inferior respecto a los datos globales recogidos en la bibliografía en condiciones similares (grupo de población, tipo de estancia, destino, etc.), que registran cifras de incumplimiento entre 30 y 50% (4).

Comparando el valor del resultado del incumplimiento, 30,95%, también se muestra inferior respecto a los publicados (5) para profilaxis antipalúdica con proguanil solo, que alcanzan un 35%.

Estos resultados en cuanto a incumplimiento de profilaxis deberán ser contrastados en una evaluación más amplia por acumulación de datos a través del programa VINTAF.

PRM relativos a la efectividad de la medicación

La efectividad de inmunoprofilaxis (vacunaciones realizadas) y quimioprofilaxis antipalúdica fue la esperada,

no encontrándose PRM de los tipos 3 (inefectividad no cuantitativa de la medicación) y 4 (inefectividad cuantitativa de la medicación) después de tres meses tras el regreso.

PRM relativos a la seguridad de la medicación

Se evaluaron los posibles PRM relativos a la seguridad de la medicación debido a la incidencia de problemas de salud surgidos durante la estancia en el destino y tras el regreso. Estos problemas de salud, investigados como posibles efectos adversos de la quimioprofilaxis antipalúdica (PRM 5, inseguridad no cuantitativa), fueron clasificados tal y como se refleja en la tabla I. En esta tabla se puede observar la agrupación de los posibles efectos adversos detectados en tres apartados con indicación de su grado de intensidad:

- De tipo gastrointestinal.
- De tipo neuropsiquiátrico.
- Otros a especificar.

Tabla I. Posibles efectos adversos de la quimioprofilaxis antipalúdica con cloroquina más proguanil y sus grados de severidad (Nº de casos y porcentajes)

Grado de intensidad	Gastrointestinales	Neuropsiquiátricos	Otros
1	7 (16,6%)	—	—
2	2 (4,76%)	—	—
3	3 (7,14%)	1 (2,38%)	—
4	—	—	1 (2,38%)
Todos los grados	12 (28,57%)	1 (2,38%)	1 (2,38%)

Los posibles efectos adversos de tipo gastrointestinal de grado 1 (relativamente leves) fueron los más frecuentes, 7 casos (16,6% de los viajeros), totalizan 12 casos de todos los grados (28,57%). Debe hacerse notar que algunos casos suponen acumulación de diversos tipos de posibles efectos adversos gastrointestinales (diarrea y vómitos, diarrea y dolor abdominal, etc.).

El único posible efecto adverso de tipo neuropsiquiátrico detectado fue clasificado como grado 3 (supuso atención médica, aunque su diagnóstico fue de cuadro psicótico leve) reservando los grados 1 y 2 para los casos de alteraciones del sueño, insomnio, ansiedad, etc., que no se detectaron.

El caso de FRA, como posible efecto adverso de la quimioprofilaxis, clasificado en el apartado “otros”, fue considerado de grado 4 (diagnosticado como FRA funcional, por descenso del volumen circulante efectivo, consecuencia de pérdidas gastrointestinales; fue controlado mediante rehidratación).

Los posibles efectos adversos achacables a la quimioprofilaxis antipalúdica con cloroquina más proguanil aparecerían, según la agrupación de la tabla I, en un global aproximado del 33% de los viajeros. Este dato com-

parado con estudios anteriores que indican la aparición de efectos adversos de esta medicación en un margen del 20 al 40% de los viajeros (3,6), en diferentes pautas de medicación y duración de la quimioprofilaxis, muestra los resultados de nuestro estudio dentro de los valores esperados.

En lo relativo a efectos adversos de tipo gastrointestinal, su aparición en el 28,57% de los viajeros es similar al resultado del estudio de Barrett y cols. (5) donde se muestran en un 26%.

Respecto a los efectos adversos neuropsiquiátricos el único posible PRM 5 detectado supondría un 2,38% respecto al total de viajeros dato que coincide con el aportado por Carme y cols. (7) que indicaba su aparición en un 2,1% de los viajeros. Sin embargo esta dato resulta muy inferior al de otros estudios que reportan este tipo de efectos adversos, desde un 3,6% de los viajeros (6) hasta un 16% (3). Esto se explicaría porque en estos últimos se incidió sobre la ansiedad y los trastornos del sueño, lo que llevó a la catalogación de diversos casos mientras que en nuestro estudio no se reportó ninguno.

Cabe indicar que no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la aparición de efectos adversos atribuibles a la quimioprofilaxis antipalúdica en relación a la edad, sexo y peso corporal.

En relación a los incrementos transitorios de los valores de creatinina y transaminasas, detectados en aproximadamente un 20% de los viajeros, atribuibles a la asociación de cloroquina y proguanil en la quimioprofilaxis

antipalúdica, resultaría coincidente con valoraciones anteriores (8), aunque existen diferencias de tipo cuantitativo ya que este último estudio se indican incrementos significativos de creatinina en un 40% de viajeros y de transaminasas en un 2,3%.

A modo de conclusión se puede decir que esta aplicación hospitalaria del programa VINTAF de seguimiento farmacoterapéutico ha dado como resultado la detección de probables PRM de tipo 5, efectos adversos de intensidad leve a moderada dentro de las expectativas marcadas por estudios anteriores, que fueron resueltos satisfactoriamente.

En cualquier caso la aparición de problemas de salud durante un viaje a un destino de riesgo y su atribución en concreto a la quimioprofilaxis antipalúdica sigue siendo difícil en muchos casos. No obstante todos los estudios realizados en este campo vienen a confirmar un determinado perfil de seguridad para cada uno de los medicamentos utilizados. De aquí la necesidad de una prescripción especializada donde se analicen sistemáticamente contraindicaciones, interacciones o intolerancias anteriores.

Dado que la mayoría de los efectos adversos a este tipo de medicación aparecen al principio del tratamiento, sería muy recomendable el comienzo de la quimioprofilaxis antipalúdica 15 días antes de la salida del viaje, en el caso de que se prevean estancias prolongadas en el destino, para que en el caso de surgir efectos adversos se puedan tomar las medidas pertinentes.

Bibliografía

1. Faus MJ, Fernández-Llimós F, Martínez-Romero F. Programa Dáder de Seguimiento del tratamiento Farmacológico: Casos Clínicos. Barcelona: Ipsen Pharma, 2001. p. 1-179.
2. Comité de Consenso. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Ars Pharm* 2002; 43: 175-84.
3. Barrett PJ, Emmins PD, Clarke PD, Bradley DJ. Comparison of adverse events with use of mefloquine and combination of chloroquine and proguanil as antimalarial prophylaxis. *BMJ* 1996; 313: 525-8.
4. Peragallo MS, Sabatinelli G, Sarnicola G. Compliance and tolerability of mefloquine and chloroquine plus proguanil for long-term malaria chemoprophylaxis in groups at particular risk. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 3 (1): 73-7.
5. Hoebe C, de Munter J, Thijs C. Adverse effects and compliance with mefloquine or proguanil antimalarial chemoprophylaxis. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52 (4): 269-75.
6. Huzly D, Schonfeld C, Beuerle W, Bienzle U. Malaria Chemoprophylaxis in German Tourist: a prospective study on compliance and adverse reactions. *J Travel Med* 1996; 3 (3): 148-55.
7. Carme B, Péguet C, Nevez G. Compliance with tolerance of mefloquine and chloroquine + proguanil malaria chemoprophylaxis in french short-term travellers to subsaharian Africa *Trop Med Intern Health* 1997; 176 (3): 831-3.
8. Dupuy O. Etude de la tolerance de l'association chloroquine-proguanil dans la prophylaxie antipalustre. *Méd Mal Infect* 1992; n° spécial: 621-3.