

## INFORMACIÓN SOBRE EL USO DE LA CLOROQUINA EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON MUJERES EMBARAZADAS

### Generalidades:

La mayoría de los estudios sobre la prevención del paludismo por profilaxis o sobre el tratamiento de los accesos palúdicos en la mujer embarazada realizados estudiaban las infecciones por *Plasmodium falciparum*, casi todos en África.

Los ensayos clínicos, cuyos objetivos eran averiguar cuales moléculas podían proteger a las mujeres embarazadas, empezaron en los años 60. Unos veinte estudios, reconocidos por la comunidad científica, usaron cloroquina, en grupo tratamiento o en grupo control.

Estos ensayos trataron:

- de averiguar la eficacia de la cloroquina en profilaxis o en tratamiento de los accesos,
- de determinar las dosis las más adecuadas que otorgar a las mujeres embarazadas en profilaxis o en tratamiento,
- de evaluar cual de los dos esquemas (profilaxis o tratamiento) era el más eficaz,
- de averiguar la eficacia de otras moléculas comparándolas con la cloroquina.

### Histórico del uso de cloroquina en ensayos clínicos (citados en Garner, 2003):

- En 1972 en Uganda, Hamilton hizo un estudio comparativo de tres grupos de mujeres. El primero tomaba cloroquina dos veces a la semana, el segundo solo hierro y el tercero ácido fólico.
- En Camerún, en el año 1982, Martin comparó un grupo de mujeres con profilaxis por cloroquina una vez a la semana o al mes con un grupo de mujeres que no tomaba nada.
- En 1986, Fleming comprobó diferentes esquemas de tratamiento de los accesos palúdicos, todos incluyendo cloroquina, con proguanil, hierro, ácido fólico y placebos de cada uno de esos productos en Nigeria.
- En Kenya, otro ensayo realizado por Spencer en 1987 tenía como objetivo de evaluar el efecto de la cloroquina tomada dos veces a la semana en un grupo de mujeres, otro grupo no tomaba nada.
- En Malawi en 1988, Mc Dermott estudió cual tratamiento de los accesos palúdicos era el más eficaz entre cloroquina y amodiaquina.
- En 1990, el equipo de Brabin en Papua-Nueva Guinea comparó mujeres embarazadas bajo profilaxis por cloroquina con mujeres que no eran embarazadas y que no tomaban nada.
- En 1990, Heyman intentó ver si el control de la toma podía mejorar la eficacia de la profilaxis porque parecía que las mujeres africanas no tomaban de manera regular la profilaxis.

Debido al incremento de la resistencia de *P. falciparum* a la cloroquina en varias partes del mundo, los estudios que fueron planteados desde los años noventa se propusieron de averiguar si la cloroquina en tratamiento o profilaxis aún era eficaz: Cot en Burkina Faso (1992), Mvondo en Camerun (1992), Nyirjesy en Zaire (1993), Cot en Camerún (1995), Ndyomugenyi en Uganda (2000), Salihu en Camerún (2000).

Otros estudios se propusieron de determinar si otra molécula podía remplazar a la cloroquina: Mutabingwa en Tanzania (1993), Steketee en Malawi (1996), Bouvier en Malí (1997), Mnyika en Tanzania (2000). Simultáneamente, numerosos ensayos clínicos fueron y siguen siendo realizados, usando otras moléculas, en lugares donde la cloroquina ya no es eficaz para proteger o tratar las mujeres de las infecciones por *P. falciparum* (África, Asia).

Un solo ensayo clínico fue realizado con el objetivo de evaluar el impacto de la profilaxis por cloroquina sobre las infecciones por *P. vivax*. Este estudio fue planteado en Tailandia, duro un año y incluyó 1000 mujeres embarazadas. Un grupo de mujeres tomaba profilaxis durante todo el embarazo (300 mg de cloroquina una vez a la semana) y el otro grupo de mujeres

tomaba placebo. 43 mujeres tuvieron un acceso clínico en el grupo placebo y solo 3 mujeres en el grupo bajo profilaxis ( $p < 0.001$ ). El uso de cloroquina por las mujeres embarazadas como profilaxis fue seguro, los efectos adversos siendo solo benignos (Villegas, 2001).

### **Uso de la cloroquina:**

#### *1) Reacciones adversas posibles con el uso de cloroquina:*

Esta molécula está generalmente bien tolerada. Las reacciones adversas las más frecuentes son benignas y reversibles al parar el tratamiento: dolor de cabeza, náuseas, problemas gástricos e intestinales, prurito. Pueden ser evitados administrándolos con alimentos. Los efectos los más graves (toxicidad de la retina) aparecen solo en caso de tomarlo de manera continua durante largos periodos (más de 3 años) (WHO, 1984; WHO, 1990). Ningún efecto abortivo o teratogénico del uso de la cloroquina ha sido descrito en la literatura (WHO, 2001). Este medicamento es considerado como totalmente seguro en el tratamiento o en la profilaxis de la mujer embarazada en zona endémica desde muchos años (WHO 1984).

#### *2) Contra-indicaciones y precauciones de empleo al uso de cloroquina (Taylor, 2004):*

La toma de cloroquina en tratamiento esta contra indicada para las personas:

- Que presentan hipersensibilidad a la cloroquina

Esta contra indicada en profilaxis en cuyas personas:

- Que tienen antecedentes de epilepsia
- Que sufren de insuficiencia hepática y/o renal severa
- La toma de cloroquina no esta aconsejada en las personas que presentan un déficit en G6PD porque puede aumentar el riesgo de anemia hemolítica.

#### *3) Asociaciones contra-indicadas al uso de cloroquina:*

Ningún tratamiento asociado está contra-indicado. En el caso del uso de medicamentos antiácidos, se recomienda un intervalo de 2h entre sus tomas y la de la cloroquina.

#### *4) Cloroquina durante el primer trimestre de embarazo:*

La OMS considera el uso de la cloroquina como seguro durante todo el embarazo (WHO, 2001). En cuanto al uso de la cloroquina durante el primer trimestre del embarazo, se publicó en 2002 un estudio retrospectivo analizando datos obtenidos entre 1995 y 2000 en Tailandia. 246 mujeres fueron tratadas con quinina para infecciones por *P. falciparum* y 130 mujeres fueron tratadas con cloroquina para infecciones por *P. vivax* durante el primer trimestre de embarazo entre 1995 et 2000. Las mujeres no sabían, cuando presentaron el acceso palúdico, que estaban embarazadas. Comparando los niños nacidos de esas mujeres con los niños nacidos de la población general, no encontraron ninguna diferencia en tasas de abortos, mortinatos, anomalías congénitas, bajo peso al nacer. Los resultados de este estudio sugirieron que las dosis terapéuticas de quinina y cloroquina son seguras para uso en el primer trimestre de embarazo (Mc Gready, 2002).

### **Bibliografía:**

- Garner, P. et al. Drugs for preventing malaria related illness in pregnant women and death in the newborn. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (2), CD000169.
- Mc Gready, R. et al. The effects of quinine and chloroquine antimalarial treatments in the first trimester of pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2002, 96(2), 180-4.
- Taylor R. et al. Antimalarial drug toxicity, A Review. *Drug safety*, 2004, 27(1), 25-61.
- Villegas L. Randomised double-blind, placebo-controlled trial of chloroquine prophylaxis against vivax malaria in pregnancy in the Thai-Burmese border. PhD Tesis, University of London, London School of Hygiene and Tropical Disease, 2001, 242.
- WHO. Advances in malaria chemotherapy. *Report of a WHO Scientific Group*, 1984, WHO Technical Report Series No. 711.
- WHO. Practical chemotherapy of malaria. *Report of a WHO Scientific Group*, 1990, WHO Technical Report Series, No. 805.
- WHO. The use of antimalarials drugs. *Report of a WHO Informal Consultation*. 2001, WHO/CDS/RBM/2001.33.