

Seguridad de los antimaláricos administrados a dosis profilácticas durante la gestación

Cristina Aguilera^a

^a*Servei de Farmacologia Clínica. Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron. Barcelona.*

The safety on antimalarial drugs at prophylactic doses in pregnancy

Med Clin (Barc) 2000; 115: 236-237

Pregunta

¿Son seguros los fármacos antimaláricos durante la gestación cuando se administran a dosis profilácticas?

Respuesta

Aunque la malaria no es una enfermedad propia de España, cada vez son más frecuentes los viajes a zonas endémicas y, consecuencia de ello, el uso de antimaláricos. Si bien, en general, se desaconsejan los viajes a zonas endémicas de malaria a las gestantes, a veces el viaje puede ser inevitable y surge la necesidad de administrar profilaxis. Por otra parte, también puede suceder que se inicie una gestación no programada en el curso del tratamiento profiláctico con antimaláricos, y surgen entonces las dudas y la necesidad de información sobre los posibles riesgos de esta exposición sobre el embrión y el feto.

Los fármacos habitualmente utilizados para la quimioprofilaxis son cloroquina, proguanil, mefloquina y doxiciclina. La elección de uno u otro, o de la combinación entre ellos, dependerá de la zona donde se viaje y de la prevalencia de *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina, así como las contraindicaciones propias de cada fármaco en un paciente determinado^{1,2}.

Los estudios en animales han demostrado que, en general, todos los antimaláricos administrados a dosis altas son teratogénicos. En animales se ha documentado que: *a*) la cloroquina administrada a dosis de 250-1.500 mg/kg aumentaba la mortalidad fetal en un 25% y a dosis de 1.000 mg/kg producía malformaciones oculares (anoftalmía y microftalmía) en el 45% de los expuestos; también se han descrito malformaciones esqueléticas y retraso de la maduración pulmonar al administrarla al final de la gestación; *b*) aunque el proguanil no se ha mostrado teratogénico, su derivado cíclico y metabólico activo, el cicloguanil, cuando se administraba durante el primer día de la gestación, producía la muerte en el 90% de los embriones; *c*) la mefloquina, a dosis de 100 mg/kg ocasionaba malformaciones esqueléticas y de tejidos blandos, así como retraso del crecimiento, y *d*) la doxiciclina no se ha revelado embriotóxica ni teratogénica, y sólo cuando se administraba durante períodos prolongados producía bajo peso al nacer. En general, las tetraciclinas se han relacionado con anomalías óseas y dentales^{3,4}.

Los datos sobre la seguridad de los fármacos antimaláricos en mujeres gestantes provienen fundamentalmente de estudios realizados durante el segundo o tercer trimestres de la gestación; los datos disponibles durante el primer trimestre suelen ser consecuencia de exposiciones accidentales. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reunido diversas notificaciones sobre la exposición a los antimaláricos durante la gestación. Entre 1965 y 1994, se recogieron 24 notificaciones de anomalías congénitas asociadas al uso de cloroquina durante el primer trimestre de la gestación. En sólo 4 casos el fármaco se había administrado a dosis profilácticas, y en los 20 restantes las dosis utilizadas fueron superiores. En este mismo período, reunieron 3 casos de anomalías congénitas asociadas a la profilaxis con proguanil y 17 al uso de doxiciclina; de éstos, tres habían estado expuestos a dosis profilácticas (100 mg al día o 1,6 mg/kg/día) y 14 a dosis superiores (200 mg al día). En 1996 se habían recogido los desenlaces de más de 1.000 embarazos expuestos a mefloquina, y no se corroboraba el efecto embriotóxico o teratogénico que se había observado en algunos estudios toxicológicos e indicado a partir de la notificación de casos aislados^{4,5}. Datos procedentes del laboratorio fabricante documentaban el desenlace de 1.627 embarazos expuestos a mefloquina; la mayoría (97,7%) la habían recibido durante el primer trimestre. Se produjeron 26 (4%) casos de malformaciones, sin que se observara ningún patrón determinado, 33 problemas perinatales y 587 recién nacidos normales⁶.

No hay pruebas de efectos tóxicos de la profilaxis con proguanil durante la gestación en la experiencia acumulada de más de 40 años³. La Food and Drugs Administration (FDA) clasifica el proguanil en la categoría B de riesgo durante la gestación⁴ (a pesar de que los estudios en animales han demostrado teratogenia, los datos procedentes de estudios en el ser humano no la han confirmado). Al ser un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, se ha de administrar junto con suplementos del ácido fólico (5 mg al día). Durante los estudios clínicos realizados en países con malaria, se ha administrado cloroquina como profilaxis a más de 3.000 embarazadas, durante el segundo y tercer trimestres. La mayoría de estos estudios eran ensayos clínicos con distribución aleatoria de los tratamientos, y no se constató que en los embarazos expuestos hubiera un riesgo mayor de muerte fetal, parto prematuro o mortalidad perinatal. La FDA clasifica la cloroquina en la categoría de riesgo C durante la gestación (estudios en animales han demostrado teratogenia, y no se dispone de estudios controlados durante la gestación)⁴.

En un estudio retrospectivo se comparó el desenlace de los embarazos expuestos a mefloquina con el de los expuestos a otros antimaláricos (o a ninguno si no habían presentado episodios de malaria). El período de exposición incluía también los 3 meses previos al inicio de la concepción, ya que la semivida de eliminación de la mefloquina es muy larga (unas 3 semanas). Se incluyeron 3.587 embarazos, 208 (5,8%) habían estado expuestos a mefloquina, 656 (18,3%) a quinina sola, 909 (25,3%) a otros antimaláricos y 2.470 (68,9%) a ninguno. Las mujeres que recibieron la mefloquina durante la gestación, pero no antes, presentaron un riesgo mayor de muertes fetales que las que recibieron quinina sola (*odds ratio* [OR], 4,72; intervalo de confianza del 95% [IC del 95%], 1,7-12,7), otros antimaláricos (OR, 5,10; IC del 95%, 2-13,1) o no tratamiento (OR, 3,50; IC 95%, 1,6-7,6). No se observaron aumento de los abortos, bajo peso al nacer, retraso neurológico ni malformaciones congénitas⁷. Este aumento de muertes fetales no se ha observado en otros estudios, aunque en algunos de ellos sí se apreció un aumento de los abortos espontáneos o inducidos en las mujeres expuestas a mefloquina durante el primer trimestre de la gestación⁸. La FDA clasifica la mefloquina en la categoría de riesgo C durante la gestación⁴.

La doxiciclina, al igual que otras tetraciclinas, está formalmente contraindicada durante la gestación porque este grupo farmacológico se ha relacionado con efectos adversos fetales (defectos congénitos, anomalías óseas y dentales) y maternos (toxicidad hepática)⁴. Otros antimaláricos, como la asociación pirimetamina-sulfadoxina y los derivados de la artemisina, se utilizan en el tratamiento, pero no están indicados en la profilaxis de la malaria. La asociación a dosis fijas de pirimetamina y dapsona (Maloprim[®]), que algunos autores recomiendan como alternativa en pacientes con contraindicaciones a la cloroquina y la mefloquina, no es totalmente aceptada por todos, ya que no es farmacológicamente apropiada (la semivida de eliminación de la dapsona es más corta que la de la pirimetamina) y se ha relacionado con efectos adversos graves, como agranulocitosis, en algunos casos mortales. En cualquier caso,

está contraindicada durante el primer trimestre del embarazo, y durante el segundo o tercer trimestres se debe administrar junto con suplementos de ácido fólico.

Conclusión

En animales, los antimaláricos administrados a dosis altas son teratogénicos. Los datos en humanos no indican que lo sean cuando se administran a las dosis utilizadas en la profilaxis de la malaria, con excepción de las tetraciclinas, que están formalmente contraindicadas durante la gestación. Ante la posibilidad de que la mefloquina aumente el riesgo de muerte fetal o de aborto, no se recomienda su uso durante el primer trimestre de la gestación. Durante este período, se aconseja la quimioprofilaxis con cloroquina, sola o junto con proguanil y ácido fólico según las resistencias del *P. falciparum* en la zona. La mefloquina se puede administrar durante el segundo y tercer trimestres. En mujeres en edad fértil no gestantes se puede utilizar la mefloquina o la doxiciclina como profilaxis, y se recomienda que la paciente espere tres meses después de la última dosis de mefloquina y una semana en el caso de la doxiciclina, hasta el inicio de una gestación. Si ésta ocurre durante este período, la exposición a la quimioprofilaxis no se considera causa para interrumpirla.

Referencias Bibliográficas:

1. Protective measures against malaria. WHO recommendations. Disponible en: URL: <http://www.who.int>.
2. Malaria prevention in travelers. Malaria prevention in travelers. Am Fam Physician 1999; 59: 2523-2530.
3. The safety on antimalarial drugs in pregnancy. The safety on antimalarial drugs in pregnancy. Drug Saf 1996; 14: 131-145.
4. A reference guide to fetal and neonatal risk. Drugs in pregnancy and lactation (5.a ed.). Baltimore: Williams and Wilkins, 1998.
5. Mefloquine: an update on safety tissues. Mefloquine: an update on safety tissues. WHO Drug Information 1996; 10: 58-61.
6. Post-marketing surveillance or prophylactic mefloquine (Lariam®) use in pregnancy. Post-marketing surveillance or prophylactic mefloquine (Lariam®) use in pregnancy. Am J Trop Med Hyg 1998; 58: 17-21.
7. The effects of mefloquine treatment in pregnancy. The effects of mefloquine treatment in pregnancy. Clin Infect Dis 1999; 28: 808-815.
8. The effects of inadvertent exposure of mefloquine chemoprophylaxis on pregnancy outcomes and infants of US Army Servicewomen. The effects of inadvertent exposure of mefloquine chemoprophylaxis on pregnancy outcomes and infants of US Army Servicewomen. J Infect Dis 1997; 176: 831-833