

Mefloquina: revisión de tema

CAROLINA GIRALDO, SILVIA BLAIR

EL PROBLEMA DE LA MALARIA EN COLOMBIA Y EN EL MUNDO es aún alarmante y creciente, debido principalmente al aumento de la resistencia del parásito a los fármacos de primera línea, ya que en este país la resistencia a la cloroquina oscila entre 67%-97%, a la sulfadoxina-pirimetamina 22% y a la amodiaquina 8%-10%; lo anterior, sumado a la falta de producción de amodiaquina, ha llevado al Ministerio de Salud de Colombia a proponer la utilización de la mefloquina para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* no complicada. Por esta razón nosotros realizamos una revisión del fármaco en cuestión, describiendo su historia, química, mecanismo de acción, farmacocinética y farmacodinamia, usos clínicos, efectos adversos y resistencia emergente.

PALABRAS CLAVE

PALABRAS CLAVE

MALARIA

PLASMODIUM

MEFLOQUINA

HISTORIA

La mefloquina (Lariam®) es producto del programa de investigación contra el paludismo establecido en 1963 en The Walter Reed Army Institute of Research para

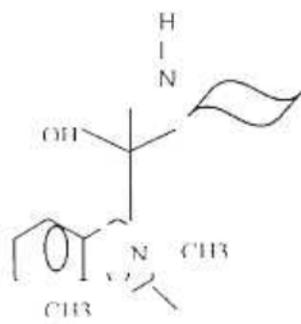
.....
CAROLINA GIRALDO, Joven investigadora, Grupo Malaria, Universidad de Antioquia; DOCTORA SILVIA BLAIR, MD, Jefa del Grupo Malaria

la obtención de nuevos fármacos para combatir cepas de *P. falciparum* resistentes que surgían con mayor frecuencia especialmente en África central luego de la guerra de Vietnam (1). En 1978 Schmidt y col. (2) demostraron la eficaz actividad antipalúdica del fármaco en cuestión, en modelos animales y posteriormente en seres humanos, evidenciando que se trata de un producto inocuo y eficaz contra *P. falciparum* multirresistente.

QUÍMICA

La mefloquina es una 4-aminoquinolina metanol sintética, estructuralmente relacionada con la quinina (3). Este fármaco puede ser clasificado como un Arylaminoalcohol, similar a los alcaloides de la planta del género *Cinchona* (4).

El hidrocloreuro de mefloquina es un polvo blanco ácido, soluble en agua al que se le ha calculado un peso molecular de 414.78 y tiene la siguiente estructura química:



MECANISMO DE ACCIÓN

La mefloquina es un medicamento eficaz como esquizotocida sanguíneo; no posee acción contra las formas hepáticas ni contra los gametocitos maduros del *P. falciparum* ni tampoco contra las formas tisulares latentes de *P. vivax*. (5).

Se desconoce el mecanismo exacto de acción de la mefloquina (5,6); se postula que los fármacos antimaláricos tipo quinolinas (cloroquina, quinina y mefloquina) interfieren con la digestión de la hemoglobina en los estadios sanguíneos del ciclo del *P. falciparum*. El parásito degrada la hemoglobina en una vacuola alimentaria, produciendo un grupo hem libre y especies reactivas de oxígeno de carácter tóxico; el grupo hem es neutralizado por polimerización, mientras que los radicales libres de oxígeno son detoxificados por numerosos mecanismos antioxidantes (6).

A diferencia de la cloroquina y la quinina, las cuales se acumulan en la vacuola alimentaria e interfieren con la polimerización del hem y la detoxificación de las especies reactivas de oxígeno (6), la mefloquina no inhibe la hem- polimerasa a pesar de que posee gran afinidad por el hem libre (7), aunque esta conclusión se contradice en estudios que afirman que la mefloquina puede inhibir la polimerización de la hematina in vitro (8); se ha sugerido que puede actuar al formar complejos tóxicos con el hem libre, que dañan las membranas e interactúan con otros componentes del plasmodio (11); algunos investigadores sugieren, finalmente, que la interacción de la droga con la polimerización de la hematina no se ha logrado elucidar por completo con este tipo de fármaco (6).

Por otra parte, se ha postulado que la principal alteración ultraestructural producida por la mefloquina en el *P. falciparum*, es el daño en la turgencia de las vacuolas alimentarias del parásito, más no su acumulación en éstas (6,10), lo que lleva a que pequeñas concentraciones extracelulares de mefloquina incrementen el pH intravacuolar del *Plasmodium* causando su destrucción; sin embargo, el mecanismo mediante el cual dicho medicamento se concentra en los parásitos es aún desconocido (11).

FA
FA

- Hay farm te gru per es dos cas los fá
- En ora cer
- La ría po de en ces
- Su tre do ción cía
- El pla ce co ta fa
- Su 40

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

- Hay una marcada variación en las propiedades farmacocinéticas de la mefloquina, no solamente entre voluntarios sanos sino también entre grupos étnicos. La biodisponibilidad podría depender del preparado comercial que se use. Ésta es una importante diferencia porque la relación dosis-respuesta varía en muchas áreas endémicas, y debido a tal variación es difícil comparar los estudios de farmacocinética y eficacia de este fármaco (4).
- En general, la mefloquina se administra por vía oral, ya que los preparados parenterales producen reacciones locales irritantes e intensas (3,5).
- La mefloquina se absorbe lenta pero satisfactoriamente por vía digestiva, proceso estimulado por la presencia de alimento, debido al aumento del flujo en la circulación enterogástrica y enterohepática que se produce durante el proceso de digestión (4,5).
- Su concentración máxima (C_{max}) se alcanza entre las 8-24 horas (promedio 17 horas) a una dosis de 15 mg/kg. Debido a esta amplia variación en la biodisponibilidad, es un blanco potencial de interacciones medicamentosas (4,5).
- El fármaco se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente 98%) y se concentra en los eritrocitos, que son las células blancas en malaria, pero dicha característica lo hace también un sitio potencial para interacciones farmacológicas (5).
- Su volumen de distribución aparente va de 13 a 40 litros/kilogramo (promedio 20L/kg).

- Posee una vida media de eliminación amplia, en un rango de 14-22 días (promedio 20 días), (4,5).
- La mefloquina es transformada por enzimas microsomales hepáticas en su principal metabolito, el ácido 4-carboxílico de la mefloquina, probablemente mediado por la citocromo P450 isoenzima CYP3A4 (4); el metabolito es inactivo; se ha encontrado que sus valores plasmáticos rebasan los de la propia mefloquina pero disminuyen casi con la misma rapidez (5).
- En seres humanos el fármaco se excreta principalmente por las heces y en la orina sólo aparecen cantidades muy pequeñas, situación congruente con los datos de que la mefloquina se excreta por la bilis, a diferencia de otros fármacos antipalúdicos (11).
- Los efectos de la malaria en la cinética de la mefloquina no son completamente claros; la C_{max} es alta en pacientes con malaria, pero con un área bajo la curva (AUC) similar y una vida media más corta; esto sugiere que durante la enfermedad aguda el volumen de distribución es ajustado pero sin cambios en la unión a proteínas plasmáticas. En contraste con lo anterior, se observó que la C_{max} fue más baja y la vida media más prolongada en pacientes con malaria severa que en voluntarios sanos (4).

USOS CLÍNICOS Y DOSIFICACIÓN

A. QUIMIOPROFILAXIS

La mefloquina se ha considerado un medicamento eficaz (1,3,5,12) en la profilaxis de viajeros no inmunes que permanecen por lapsos breves en

zonas en que el paludismo es endémico. Protege contra las infecciones causadas por *P. falciparum* (incluso resistente a la cloroquina) y *P. vivax*. Es recomendada por The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) para la quimioprofilaxis en todas las áreas palúdicas excepto en aquéllas sin resistencia a la cloroquina (donde se prefiere este última) y en algunas áreas rurales del sureste de Asia (Tailandia) con una alta prevalencia de resistencia a la mefloquina (3).

Un estudio realizado en África (12) mostró que la profilaxis con mefloquina a una dosis semanal de 250 mg. es el régimen más apropiado para prevenir la malaria por *P. falciparum*. Dicha conclusión se obtuvo al comparar la efectividad de la profilaxis semanal con mefloquina con la de mefloquina durante dos semanas, cloroquina semanal o proguanil diariamente más cloroquina. Se menciona además que la falla en la profilaxis no necesariamente se debe a resistencia del parásito al fármaco, sino que podría influir la concentración sanguínea inadecuada de la droga, resultante de una distribución alterada o de variaciones en la absorción y eliminación de la misma (12).

Dosificación recomendada para la profilaxis

- Adultos y niños que pesen más de 45 kg: se les administran 250 mg (1 tableta de mefloquina), una o dos semanas antes de viajar a una zona endémica de malaria; durante su estadía allí deben tomar 250 mg (1 tableta) semanales (ojalá el mismo día) y posteriormente 1 tableta semanal durante 4 semanas luego de regresar del viaje.
- En paciente pediátricos la dosificación indicada es:
 - * >30 a 45 kg: 3/4 tableta
 - * >20 a 30 kg: 1/2 tableta
 - * Menos de 20 kg: 1/4 tableta
 - * No se recomienda en niños de menos de 15 kg.

B. TRATAMIENTO DE LA MALARIA AGUDA

La mefloquina está indicada para el tratamiento de la malaria aguda de leve a moderada, causada por cepas de *P. falciparum* sensibles o resistentes a cloroquina, o por *P. vivax* aunque en este último caso hay alto riesgo de recaídas porque la mefloquina es eficaz como esquizotónica sanguínea pero no elimina los parásitos exoeritrocíticos o que se encuentran en la fase hepática; para evitar dichas recaídas luego del tratamiento inicial con mefloquina, los pacientes deben recibir el esquema de primaquina.

Los datos clínicos son insuficientes para documentar el efecto de la mefloquina en malaria causada por *P. ovale* y *P. malariae*. Se debe tener en cuenta que la mefloquina no está aprobada para este propósito por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos sino para el tratamiento de malaria por *P. falciparum* resistente a otras medidas terapéuticas.

Dosificación recomendada para tratamiento de la malaria

Para el tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum* multirresistente, la mefloquina es una alternativa a la quinina y a la halofantrina, con la ventaja de que sólo es necesaria una dosis.

Donde se sabe que las infecciones por *P. falciparum* son sensibles (esto es en la mayoría de los trópicos), es suficiente una dosis de mefloquina de 15 mg/kg, pero para las infecciones resistentes se requieren 25 mg/kg (13).

Se han realizado estudios (14) en la frontera entre Tailandia y Burma que corroboran la dosificación indicada anteriormente; en ellos se comparan la eficacia terapéutica y la toxicidad de las do-

sis a
recon
régim
fallas
más,
anor
de la
alta.
dosis
náus
tos c
óptim
kg, y
donc
a la

RI

Los r
han
su u

A las
agud
atrib
usua
que
vers

El fá
única
sem
adve
diar
relac
pont

Los
tral
tera

sis altas de mefloquina (25 mg/kg) con la dosis recomendada de 15 mg/kg, y se demuestra que el régimen de 15 mg/kg se asocia con una tasa de fallas del 48% en niños y del 25% en adultos; además, la duración de los síntomas y signos (fiebre, anorexia, malestar, esplenomegalia) y la cinética de la parasitemia fueron más cortas con la dosis alta. Sin embargo, los efectos adversos fueron dosis-dependientes e incluían vértigo, anorexia, náuseas, vómito y fatiga. A pesar de dichos efectos colaterales, los autores concluyeron que la dosis óptima de mefloquina en esta área es de 25 mg/kg, y que esto se puede extrapolar a otras áreas donde va en aumento la aparición de resistencia a la mefloquina y otros fármacos.

REACCIONES ADVERSAS

Los reportes de efectos colaterales de la mefloquina han aumentado a medida que se ha incrementado su uso profiláctico y terapéutico.

A las dosis usadas para el tratamiento de la malaria aguda, no es posible distinguir los síntomas atribuibles a la administración del fármaco de los usualmente presentes en la enfermedad misma, lo que dificulta el análisis certero de los efectos adversos (5).

El fármaco suele ser bien tolerado incluso en dosis únicas ingeridas de 1.500 mg o de 500 mg cada semana pero a menudo se observan reacciones adversas como náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea y mareos, que muestran con frecuencia relación con la dosis y desaparecen de modo espontáneo (5).

Los signos de toxicidad del sistema nervioso central (SNC) tales como mareos, ataxia, cefalea, alteraciones de la función motora o del nivel de

conciencia, y perturbaciones visuales y auditivas, se presentan en casi la mitad de las personas que reciben mefloquina pero suelen ser leves y desaparecer de manera espontánea (5,15).

Las reacciones neuropsiquiátricas intensas como desorientación, convulsiones, encefalopatía, y diversas manifestaciones neuróticas y psicóticas son infrecuentes y suelen ser reversibles una vez que se interrumpe el uso del fármaco y con tratamiento sintomático. Dichas complicaciones aparecen con mayor frecuencia en personas que reciben dosis terapéuticas que en las tratadas con dosis profilácticas pero al parecer no guardan relación con las concentraciones plasmáticas del medicamento (5).

En concordancia con lo anterior, estudios realizados por Schwartz y colaboradores (15) demostraron que la mayoría de los efectos adversos estaban relacionados con el SNC (13 de 17 pacientes), independientemente de los niveles sanguíneos de mefloquina y del sexo de los pacientes, lo que sugiere que las reacciones adversas al medicamento se presentan de manera idiosincrática o dependen de diferencias en el metabolismo de los fármacos. Por otra parte, en un estudio de seguimiento a pacientes con un régimen terapéutico de mefloquina, se reportó una frecuencia inesperadamente alta de efectos colaterales en 22 pacientes: se hallaron los siguientes: vértigo (96%), náuseas (82%) y cefalea (73%), y algunos hallazgos bioquímicos y hematológicos como el aumento de los niveles de sodio, cloro, calcio, bilirrubina y LDH (16).

La toxicidad neuropsiquiátrica ha recibido una gran publicidad, pero a pesar de los frecuentes reportes anecdóticos (17,18) de convulsiones y psicosis, en estudios controlados se encontró que la frecuencia de efectos adversos severos por mefloquina no es más alta que con otros regímenes

nes quimioprofilácticos antimaláricos comunes (3). Por ejemplo, en un estudio realizado en Kenya (19) se comparó la profilaxis en 145 pacientes con mefloquina y en 142 con cloroquina-proguanil a las dosis estándar, y los resultados del estudio mostraron que 131 (90%) de los tratados con mefloquina tuvieron algún efecto adverso, principalmente dolor abdominal, náuseas, anorexia, pesadillas, úlceras orales y prurito; y que, por otra parte, 126 (89%) de los tratados con cloroquina-proguanil tuvieron algún efecto adverso similar. Sin embargo, esto se contradice con otros hallazgos (20) en los que predominan los efectos adversos sobre el SNC (depresión, ansiedad) en los pacientes que tomaron mefloquina (20% de 113 pacientes) y los que ingirieron cloroquina proguanil (10% de 81 pacientes).

En otros estudios (21,22), se comparan las complicaciones neuropsiquiátricas producidas por la mefloquina en los dos diferentes esquemas terapéuticos usados; los autores estimaron que 1:250 usuarios del esquema terapéutico (mayor dosis) tuvieron reacciones neuropsiquiátricas, comparados con 1:10.000 a 1:15.000 en los usuarios del esquema profiláctico (menor dosis); así se confirma la presentación más frecuente de efectos adversos con las dosis terapéuticas de mefloquina. Dichas proporciones se corroboraron con un estudio realizado en Alemania (23), en el cual se estimó que 1:215 usuarios del régimen terapéutico sufrieron algún efecto adverso (convulsiones, psicosis aguda, ansiedad, trastornos del sueño, etc.) y 1:8000 del grupo en profilaxis tuvo alteraciones neuropsiquiátricas; ello demuestra que el riesgo de sufrir reacciones adversas principalmente del SNC es 60 veces más alto con el uso de las dosis terapéuticas, que con las profilácticas.

Una síntesis de los efectos adversos para tener en cuenta al prescribir mefloquina es la siguiente:

- Eventos adversos más comunes: náuseas, vómito, vértigo, cefalea, somnolencia, insomnio, pesadillas, diarrea y dolor abdominal.
- Eventos adversos menos frecuentemente reportados (24):
 - * SNC y sistema nervioso periférico: convulsiones, depresión, alucinaciones, psicosis, paranoia, ansiedad, agitación, agresión, confusión, ideaciones suicidas.
 - * Sistema cardiovascular: alteraciones circulatorias (hipotensión, hipertensión y síncope), taquicardia o palpitaciones, bradicardia, pulso irregular, extrasístoles y otras alteraciones en la conducción cardíaca.
 - * Piel: prurito, exantemas, eritema, urticaria, pérdida del cabello.
 - * Sistema musculoesquelético: mialgias y artralgias.
 - * Síntomas generales: astenia, fatiga, fiebre y pérdida del apetito.
 - * También se han reportado casos aislados de encefalopatía, síndrome de Stevens Johnson, bloqueo A-V y eritema multiforme.
 - * Laboratorio: disminución del hematocrito, elevación de las transaminasas hepáticas, leucopenia y trombocitopenia.

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

La mefloquina ha demostrado ser teratogénica en ratones a una dosis de 100 mg/kg/día; en conejos a la dosis de 160 mg/kg/día fue embriotóxica y teratogénica y a la de 80 mg/kg/día fue teratogénica pero no embriotóxica. A pesar de los

estud
clusio
han
por e
fines
baraz
dios y
se cor
zo y s
ten m
tamie
de in
antipa
mente

Se hic
jeres e
ron 1
duran
das ha
tos te
los 6
malfo
dos (c
relaci
nes d
patrón
el ap
crom
cuen
obser

La m
de e
traste
ción
te, es
sent
quinc
es m

estudios anteriores, no se han podido sacar conclusiones en mujeres embarazadas porque no se han diseñado estrategias que brinden información; por eso en seres humanos es mejor no usarla con fines profilácticos ni terapéuticos durante el embarazo mientras no se cuente con mayores estudios y sobre todo en el primer trimestre. Por eso se considera categoría C de riesgo para el embarazo y se sugiere que las mujeres en edad fértil adopten medidas contraceptivas desde el inicio del tratamiento con mefloquina hasta 3 meses después de interrumpirlo. El uso de mefloquina como antipalúdico en el embarazo está justificado solamente si los beneficios superan a los riesgos.

Se hicieron estudios de farmacovigilancia en mujeres embarazadas entre 1985 y 1996; se obtuvieron 1.627 notificaciones de exposición al fármaco durante el embarazo. De ellas 1.447 fueron seguidas hasta el desenlace: 646 nacimientos, 246 abortos terapéuticos y 555 gestaciones en curso. De los 646 nacimientos, en 26 (4%) se presentaron malformaciones congénitas y en 33 recién nacidos (5,1%) se diagnosticaron otros problemas relacionados con el embarazo. Las malformaciones detectadas fueron variadas sin ningún tipo de patrón; afectaron el SNC, el musculoesquelético, el aparato circulatorio y, además, alteraciones cromosómicas (25). Así se demostró que la frecuencia de malformaciones no fue superior a la observada en la población general (25).

La mefloquina está contraindicada si hay historia de epilepsia, trastornos psiquiátricos, arritmias, trastornos de la conducción cardíaca o sensibilización a fármacos relacionados. (3,5,26). Igualmente, está contraindicada en personas que hayan presentado reacciones adversas a antipalúdicos quinolónicos como quinina, quinidina y cloroquina; es mejor no utilizarla junto con dichos compues-

tos porque aumenta el peligro de que surjan convulsiones y cardiotoxicidad (anormalidades electrocardiográficas). La mefloquina puede ingerirse inocuamente 12 horas después de consumir la última dosis de quinina, pero quizá sea peligroso administrar quinina poco después de la mefloquina porque esta última se elimina con gran lentitud (5). Con respecto a la halofantrina, hay evidencia de que su uso después de la mefloquina causa prolongación del intervalo QT, alteración que no ha sido clínicamente significativa cuando se la ha utilizado sola.

Es controversial una antigua recomendación de evitar el uso de mefloquina en quienes deban hacer actividades motoras finas y que requieran coordinación (por ejemplo pilotear un avión, conducir un vehículo o manejar una máquina) (3,5).

La quimioprofilaxis con mefloquina debe suspenderse si se desarrollan síntomas neuropsiquiátricos importantes (3).

Poblaciones especiales (26,27)

- Madres lactantes: está contraindicada. La mefloquina se excreta a través de la leche materna a bajas concentraciones (3-4%) seguida de una dosis equivalente de 250 mg.
- Niños: evitarla en los menores de 2 años y en quienes pesan menos de 15 kg.
- Ancianos: tener precaución con las fallas renal, cardíaca y hepática.
- Falla renal: no se dispone de información; probablemente no es necesario reducir la dosis.
- Insuficiencia hepática: ningún fármaco antimalárico tiene actividad hepatotóxica directa pero si la falla hepática es severa puede prolongar la vida media del medicamento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Drogas antiarrítmicas: hay incremento en el riesgo de arritmias con amiodarona (la cual no puede ser tomada con mefloquina) y quinina.
- Drogas antiepilépticas: sus efectos anticonvulsivantes son antagonizados por la mefloquina.
- Drogas antipsicóticas: estos fármacos pueden incrementar el riesgo de arritmias.
- Cloroquina y quinina: hay un riesgo incrementado de convulsiones.
- No se recomienda el uso concomitante de mefloquina con bloqueadores de los receptores adrenérgicos (propranolol) ni bloqueadores de los canales de calcio (verapamilo, diltiazem, nifedipino) porque pueden producir bradicardia y otras alteraciones cardiovasculares.
- Se ha señalado que la mefloquina aumenta el peligro de convulsiones en sujetos epilépticos controlados con ácido valproico y tal vez reduce los efectos buscados con la vacuna contra la fiebre tifoidea con microorganismos vivos (5).
- Para evitar la resistencia emergente, que se comentará posteriormente, la combinación de mefloquina con artemisina parece ser una buena opción contra parásitos multirresistentes, e incluso se piensa que dicha mezcla podría retardar el desarrollo de resistencia a la mefloquina donde no se ha usado la monoterapia, tal como ocurre en Vietnam (4). Adicionalmente, cuando hay resistencia a la halofantrina, ésta se asocia a menudo con mefloquina, para contrarrestar la resistencia al primer fármaco y evitar la emergencia de tolerancia al último.

RESISTENCIA

Desde los primeros reportes de *P. falciparum* resistente a la cloroquina en el sureste de Asia y en sur América, casi 50 años atrás, y desde los años ochenta con los casos reportados de resistencia a la sulfadoxina-pirimetamina y la mefloquina, los problemas del tratamiento y la resistencia se han convertido en un punto clave para el control de la malaria (28).

El parásito de la malaria ha desarrollado mecanismos de resistencia a diversas drogas antimaláricas aumentando de esta forma la morbilidad y la mortalidad por dicha enfermedad (29). Además de esto, la automedicación junto con el tratamiento inadecuado ejercen una presión selectiva para el desarrollo de resistencia (30).

Se debe tener en cuenta que la resistencia se desarrolla entre 10-15 años después de la introducción del antimalárico; por ejemplo, en el caso de la mefloquina que fue introducida en 1977 en África central el primer caso de resistencia fue reportado en 1982 en Asia sureste (28).

Para áreas donde la transmisión de malaria es baja, la susceptibilidad de *P. falciparum* a los fármacos antimaláricos se analiza haciendo seguimiento de la respuesta terapéutica (*test in vivo*), definida por la OMS en 1981 en términos de la depuración de la parasitemia: sensible (S) y tres grados de resistencia (RI, RII, RIII). Para áreas de intensa transmisión debida a la presencia de altas parasitemias, en ausencia de síntomas y signos clínicos, la OMS realizó un protocolo en 1996, basado en los resultados clínicos, que consideraba falla temprana o tardía al tratamiento y la adecuada respuesta clínica (28), así (tabla N° 1).

Det

Las
cia a
en la
tos
múlt
ferir

Tabla Nº 1
PROTOCOLO DE LA OMS PARA CLASIFICAR LA RESPUESTA TERAPÉUTICA
SEGÚN LA PARASITEMIA Y LA CLÍNICA

Clasificación	Definición
1. Clasificación original (1981)(28)	
S (sensible)	Reducción a menos del 25% de la parasitemia inicial en el día 2, con gotas gruesas negativas desde el día 7 hasta el final del seguimiento.
Respuesta RI	Depuración inicial de la parasitemia, gota gruesa negativa en el día 7, seguida por recrudescencia 8 o más días después del tratamiento.
Respuesta RII	Depuración inicial o reducción substancial de la parasitemia (< 25% del conteo en el segundo día) pero con persistencia o recrudescencia de la parasitemia durante los días 4-7.
Respuesta RIII	No ocurre reducción significativa de la parasitemia.
2. Clasificación modificada (1996) (28)	
Falla temprana del tratamiento (ETF)*	Persistencia de los síntomas clínicos en presencia de parasitemia durante los 3 primeros días del seguimiento.
Falla tardía del tratamiento (LTF)*	Reaparición de los síntomas en presencia de parasitemia en los días 4-14 del seguimiento.
Respuesta clínica adecuada (ACR)*	Ausencia de parasitemia independientemente de la fiebre; ausencia de síntomas clínicos independientemente de la parasitemia, en pacientes en los que no se encuentran criterios de ETF ni LTF.

* Siglas en inglés

Determinantes de la resistencia antimalárica

Las mutaciones genéticas que confieren resistencia a los fármacos antimaláricos pueden ocurrir en la naturaleza independientemente de los efectos de las drogas. Mutaciones puntuales únicas o múltiples en el genoma del plasmodio pueden conferir resistencia durante la quimioterapia, aunque

también intervienen las interacciones con otros medicamentos, las características del fármaco (cinética, dosificación), los factores del hospedero (inmunidad, resistencia), las características del parásito (mutación, nivel de transmisión), del vector (afinidad por los parásitos) y del medio ambiente (28).

Resistencia a la mefloquina

La resistencia a la mefloquina fue observada en Tailandia-Cambodia en la década de los años 80, posiblemente influenciada por el uso de compuestos químicamente relacionados con la quinina justo antes de la introducción de la mefloquina (28). También se debe tener en cuenta que la mefloquina tiene una vida media prolongada, lo que incrementa la presión de selección y probablemente ésta sea la principal razón para el desarrollo de resistencia a dicho fármaco (4).

Aunque se han introducido nuevas drogas y varias combinaciones de ellas, es importante esclarecer los mecanismos moleculares de resistencia a las aminoquinolinas, para garantizar estrategias terapéuticas apropiadas en malaria.

Una P-glicoproteína homóloga (Pgh1) ha sido amplificada en los fenotipos de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina y la mefloquina. Dicha glicoproteína está codificada en el gen *pfmdr1* y está localizada en la membrana de la vacuola digestiva del parásito (31). Por eso se han investigado los polimorfismos y el número de copias del gen *pfmdr1* como marcador molecular de la resistencia a la mefloquina. Un estudio realizado en Brasil sugiere que un alto número de copias del gen confiere la resistencia del parásito a la mefloquina (32) pero otros estudios no confirman este hallazgo (31).

Por otra parte, la selección de mutantes de resistencia ocurre normalmente cuando un gran número de parásitos se encuentran a concentraciones submáximas de la droga antimalárica en la sangre. A esas concentraciones, los parásitos resistentes a la droga sobreviven más fácilmente que los susceptibles (30,33).

La selección de resistencia puede ocurrir por un tratamiento primario inadecuado o cuando se

adquiere una nueva infección y todavía hay concentraciones residuales de la droga antimalárica usada para una infección previa. En este último caso la resistencia a las drogas antimaláricas puede ser más alta cuando éstas, por su lenta eliminación, permanecen en la sangre por largo tiempo a niveles subterapéuticos o sea por debajo de la concentración inhibitoria mínima (MIC) (30).

La fase de eliminación de la droga puede ser biexponencial o triexponencial, lo cual da lugar a un período largo en que las concentraciones de mefloquina están asociadas con una actividad inhibitoria intermedia contra el *P. falciparum*. Éste es un factor determinante para el desarrollo de resistencia (30), al igual que ocurre con las bacterias.

Estudios anteriores realizados en Tailandia (2) han analizado modelos para el uso de la mefloquina tanto *in vivo* como *in vitro*, comparando el desarrollo de resistencia a las dos dosis a las que se prescribe esta droga: 15 y 25 mg/kg de peso. La droga se elimina del cuerpo de forma dosis-dependiente y el tiempo durante el cual la población parasitaria infectante está expuesta a concentraciones inhibitorias intermedias también está relacionado con la dosis. Según otro estudio llevado a cabo en 415 pacientes con malaria en Tailandia (2), se considera que la concentración intermedia de la droga en sangre está en el rango de 400-600 ng/mL y que la concentración inhibitoria mínima (MIC) se encuentra por encima de 600 ng/mL.

En el mismo estudio, el total de parásitos en los pacientes que recibieron la dosis de 15mg/kg fue considerablemente más alto (4.87×10^{10} parásitos), que en los pacientes que recibieron 25mg/kg de peso (1.152 parásitos); se observó que a dosis bajas de la droga un mayor número de parásitos están expuestos a niveles de actividad submáxima y pueden desarrollar fácilmente resistencia; se demostró que cepas con altos niveles de resistencia

(alta MIC), llevan a una recrudescencia más temprana de la infección que aquéllas con resistencia baja; además, el *P. falciparum* puede llegar a multiplicarse en presencia de una concentración de 638 ng/mL que antes era considerada como adecuada para un tratamiento óptimo (34).

Se han llevado a cabo estudios en diferentes zonas: en Cambodia se dio tratamiento con mefloquina a 110 pacientes en dosis de 15 mg/kg; de éstos, 65 (60%) presentaron resistencia (1). Estudios posteriores revelaron que la eficacia de la mefloquina a dosis de 15 mg/kg fue de 38% en el día 42 para un grupo de 53 pacientes (1). Esta eficacia se incrementa al 44% cuando se suministra la dosis de 25 mg/kg (1).

Resultados similares fueron encontrados por Schmidt et al. (2): el tratamiento con mefloquina a dosis de 15 mg/kg en un grupo de 71 pacientes alcanzó una eficacia del 50% para el día 42. No obstante, a altas dosis (25 mg/kg) se incrementó la eficacia a 73% en un grupo de 68 pacientes.

Por último, antes de considerar que hay resistencia al tratamiento se debe pensar en la falla terapéutica por otros factores que pueden afectar la concentración máxima obtenida del fármaco; la malaria aguda puede influir en la absorción de las drogas porque en ella se reduce la ingestión de los alimentos necesarios para aumentar la biodisponibilidad del fármaco; también porque hay vómito, reducción de la motilidad gástrica y del flujo sanguíneo visceral además de cambios en el volumen de distribución aparente (30).

SUMMARY

MEFLOQUINE

Malaria, both in Colombia and worldwide, is an alarming and increasing problem. This is mainly due to factors such as the escalating resistance of the

parasite to first-line drugs. In this country, resistance to chloroquine fluctuates between 67%-97%, to sulfadoxine-pyrimethamine is 22% and to amodiaquine, 8%-10%. Additionally, the lack of production of amodiaquine, has resulted in the proposal by the Colombian Ministry of Health to use mefloquine for treatment of non-complicated *P. falciparum* malaria. Therefore, we reviewed the history, of mefloquine as well as its chemistry, mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical uses, adverse effects and emergent resistance.

BIBLIOGRAFÍA

1. PETERS W. Chemotherapy and Drug resistance in malaria. London: Academic Press; 1970:1-22.
2. SCHMIDT LH, CROSBY R, RASCO J, VAUGHAN. Antimalarial activities of various 4-quinolomethanols with especial attention to WR-142,420 (mefloquine). *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 13: 1.011-1.030.
3. KATZUNG BG. Farmacología básica y clínica. México: Editorial Manual Moderno; 1999: 997-998.
4. PHAN TRONG G, DE VRIES PJ. Pharmacokinetic interactions of antimalarial agents. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 343-373.
5. GOODMAN & GILMAN. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª ed. México: Mc. Graw-Hill Interamericana; 1996: 1.036-1.038.
6. FOLEY M, TILLEY L. Quinoline antimalarials: mechanisms of action and resistance and new prospects for new agents. *Int J Parasitol* 1997; 27: 231-240.
7. SLATER AF, CERAMI A. Inhibition by chloroquine of a novel haem polymerase enzyme activity in malarial trophozoites. *Nature* 1992; 355: 167-169.
8. DORN A, VIPPAGUNTA SR, MATILDE H, JACQUET C, VANNERSTROM JL, RIDLEY RG. An assessment of

drug and haematin binding as a mechanism for inhibition of haematin polymerization by quinoline antimalarials. *Biol Chem Pharmacol* 1998; 55: 727-736.

9. PALMER KJ, HOLLYDAY SM, BROGDEN RN. Mefloquine: a review of its antimalarial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1993; 45: 430-475.
10. JACOBS GH, AIKAWA M, MILHOUSE WK, RABBEGE JR. An ultrastructural study of effects of mefloquine on malarial parasites. *Am J Trop Med Hyg* 1987; 36: 9-14.
11. SCHLESINGER PH, KROGSTAD DJ, HERWALDT BL. Antimalarial agents: Mechanisms of action. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 32: 793-798.
12. LOBEL HO, MIANI M, ENG T, BERNARD KW, HIGHTOWER AW, Campbell C. Long term malaria prophylaxis with weekly mefloquine. *The Lancet* 1998; 341: 848-841.
13. WHITE NJ. Mefloquine. *Brit Med J* 1994; 308: 286-287.
14. KUJILE FO, NOSTEN F, THIEREN M, LUXEMBUERGER C, EDSTEION MD, CHONGSUPHAJASIDDHI T, et al. High dose mefloquine in the treatment of multidrug resistant falciparum malaria. *J Infect Dis* 1992; 166: 1.393-1.400.
15. SCHWARTZ E, POTASMAN I, ROTENBERG M, ALMOG S, SADETZKI S. Serious adverse events of mefloquine in relation to blood level and gender. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65:189-192.
16. RENDI-WAGNER P, NOELDL H, WERNSDORFER WH, WIEDERMANN G, MIKOLASEK A, KOLLARITSCH H. Unexpected frequency, duration and spectrum of adverse events after therapeutic dose of mefloquine in healthy adults. *Acta Tropica* 2002; 81: 167-173.
17. LYSACK CL, KVERN BL. A severe adverse reaction to mefloquine and cloroquine prophylaxis. *Australian Family Physician* 1998; 27: 1.119-1.120.
18. CLATTENBURG RN, DONNELLY. Case study: Neuropsychiatric symptoms with the antimalarial agent mefloquine. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatr* 1997; 36: 1.606-1.608.
19. ASHLEY C. Toxicity of mefloquine is similar to that of other chemoprophylaxis. *Brit Med J* 1995; 311:191-192.
20. CORBETT EL, DOHERTY JF, BEHRENS RH. Adverse events associated with mefloquine. *Brit Med J* 1996; 313: 1.552-1.553.
21. LEBAIN P, JULIARD C, DAVY JP, DOLLFUS S. Neuropsychiatric symptoms in preventive antimalarial treatment with mefloquine: Apropos of two cases. *Eurcephale* 2000; 26: 67-70.
22. MINEI-RACHMILEWITZ T. Neuropsychiatric side effects of malarial prophylaxis with mefloquine (Lariam). *Drug Ther Bull* 1998; 36: 20-22.
23. WEINKE T, TRAUTMANN M, HELD T, WEBER G, EICHENLAUB D, FLEISCHER K, et al. Neuropsychiatric side effects after the use of mefloquine. *Am J Trop Med Hyg* 1991; 45: 86-91.
24. HOFFMAN La Roche Ltd. Switzerland. Pagina web: <http://www.lariaminfo.homestead.com>. Consulta: Septiembre de 2002.
25. MARADIT H, KERR L. Postmarketing surveillance of prophylactic mefloquine use in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58: 17-21.
26. Kakkilaya BS. Pagina web: <http://www.malariasite.org>. Consulta: Septiembre de 2002.
27. FONTANET AL, JOHNSTON BD, WALKER AM, ROONEY W, THIMASARM K, STURCHLER D, et al. High prevalence of mefloquine resistant falciparum malaria in eastern Thailand. *Bulletin of WHO* 1999; 71: 377-383.
28. WONGSRICHANNALAI C, PICKARD AL, WERNSDORFER WH, MESHNICK SR. Epidemiology of drug-resistant malaria. *Lancet* 2002; 2: 209-221.
29. MOCKENHAUPT FP. Mefloquine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Parasitol Today* 1995; 11: 248-253.
30. SIMPSON JA, WATKINS ER, PRICE RN, AARONS L, KYLE DE, WHITE NJ. Mefloquine pharmacokinetic-pharmacodynamic models: implications for dosing and resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3.414-3.424.

31. C
P
n
T
32. Z
V
f
q
6

31. CHAIYAROJ SC, BURANAKITI A, ANGKASEKWINAI P, LOOAREESUWAN S, COWMAN A. Analysis of mefloquine resistance and amplification of *pfmdr1* in multidrug resistant *P. falciparum* isolates from Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 780-783.
32. ZALIS MG, PANG L, SILVEIRA MS, MILHOUS WK, WIRTH DF. Characterization of *P. falciparum* isolated from the Amazon region of Brazil: evidence for quinine resistance. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58: 630-637.
33. COWMAN A, GALATIS D, THOMPSON JK. Selection for mefloquine resistance in *P. falciparum* is linked to amplification of the *pfmdr1* gene and cross resistance to halofantrine and quinine. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 1.143-1.147.
34. NOSTEN F, KUILE F, CHONGSUPHAJASIDDHI T, LUXEMBUERGUER C, WEBSTER HK, EDSTEIN M, et al. Mefloquine resistant *falciparum* malaria on the Thai-burmese border. *The Lancet* 1991; 337: 1.140-1.143.

