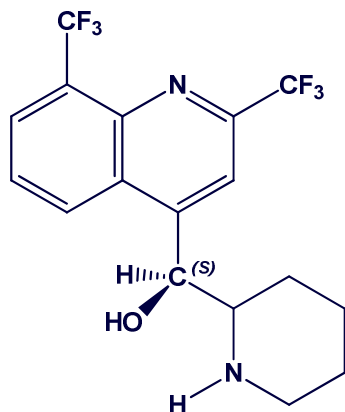


# LARIAM®: PRECAUCIONES DE USO DEL FÁRMACO ANTIMALÁRICO



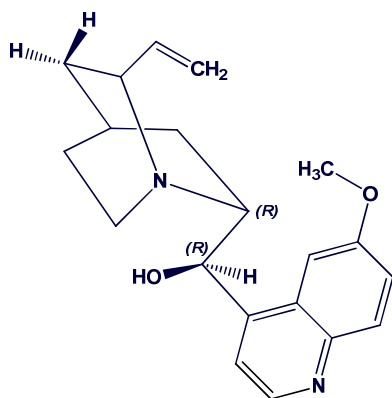
**MEFLOQUINA (LARIAM)**  
**(1S)-(2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-il)(piperidin-2-il)metanol**  
**C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O(378,31g/mol)**

La [Food and Drug Administration](#) norteamericana (**FDA**) anunció el pasado lunes, 29 de julio (2013) que un clásico fármaco antimalárico, *Lariam*® ([Mefloquina](#)) puede dar lugar a graves problemas neurológicos y psiquiátricos, algunos de ellos irreversibles. Los efectos adversos neurológicos y psiquiátricos se conocen desde tiempo ha: ya en el año 1990 una [excelente revisión crítica](#) hacía mención a ellos. Entre los más comúnmente

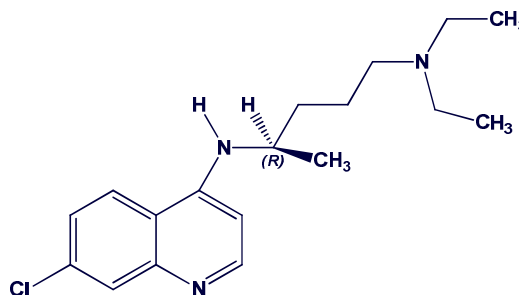
referidos por los usuarios de la *Mefloquina* se citan: alteraciones auditivas (zumbidos, pitidos), depresión y alucinaciones. En la [comunicación de la FDA](#) del lunes, 29 de julio (2013) se hace mención que algunos de los efectos adversos (vértigo y ataxia) podrían llegar a ser irreversibles; y algunos síntomas psiquiátricos pueden perdurar durante meses, años incluso, tras la interrupción del tratamiento. Se recomienda no continuar con los tratamientos con *Mefloquina* (*Lariam*® y sus versiones genéricas) si el paciente desarrolla síntomas neurológicos o psiquiátricos.

[Mefloquina](#) fue desarrollado en el [Walter Reed Institute](#), un centro médico vinculado al Ejército de Estados Unidos, comercializándose en el año 1989. El nombre registrado, *Lariam*®, es propiedad de [Roche Ltd.](#), pero en la actualidad prácticamente solo se comercializan versiones genéricas de *Mefloquina*.

El [Walter Reed Institute for Medical Research](#) creó el *Malaria Research Program* en el año 1963 para la investigación de nuevos medicamentos dirigidos a la prevención y tratamiento de la [malaria](#). Este proyecto surgió a la luz de una necesidad imperiosa como era la creciente resistencia a la [Quinina](#). De hecho, la *Mefloquina*, una *quinolina* derivada del metanol (ver estructura química) es un análogo de la *Quinina*. En un principio, *Mefloquina* se mostró segura y eficaz contra las cepas resistentes de [Plasmodium falciparum](#) (la más maligna de la cuatro especies causantes de paludismo). Inicialmente se usó para el tratamiento de la *malaria falciparum* resistente a la [Cloroquina](#) en Tailandia. Una particularidad farmacocinética supuso una ventaja y, al mismo tiempo un inconveniente, de la *Mefloquina*: su prolongada Vida Plasmática Media ( $T_{1/2}$ ) hacía posible una única administración semanal (una gran ventaja posológica), pero facilitaba el desarrollo de parásitos resistentes al fármaco.



**QUININA**  
 (1R)-(6-metoxiquinolin-4-il) ((2R)-6-vinilquinuclidin-2-il) metanol  
 $C_{20}H_{24}N_2O_2$  (324,42g/mol)



**CLOROQUINA**  
 (R)-N<sup>4</sup>-(7-cloroquinolin-4-il)-N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-dietilpentano-1,4-diamina  
 $C_{18}H_{26}ClN_3$  (319,87g/mol)

Los estudios más recientes han mostrado que el enantiómero (-) es responsable de gran parte de los efectos adversos neurológicos y psiquiátricos; mientras el enantiómero (+) retiene gran parte de la actividad antimalárica con mínimos efectos adversos.

En la actualidad se prescribe asociado a otros antimaláricos para soslayar el problema de las resistencias. Una de las causas conocidas de resistencia es la [hiper-expresión del gen \*pfmdr1\* por el parásito](#). [*pfmdr1*, es el acrónimo de: *Plasmodium falciparum multidrug resistance protein 1*]. Este gen (*pfmdr1*) codifica la proteína PfMDR1, que aísla dentro de una vacuola al parásito intraeritrocitario, protegiéndolo de los efectos del fármaco. Se infiere que existen otros mecanismos de resistencia a partir de la observación de fracasos con *Mefloquina* en pacientes con baja expresión del gen *pfmdr1*.

*Mefloquina* es activo frente a las formas *esquizontes* hemáticas del parásito; pero se muestra prácticamente ineficaz contra otros estadios del ciclo vital del parásito (*gametocitos* y formas intrahepáticas).

*Mefloquina* se absorbe muy bien tras su administración *per os*, con gran variabilidad interindividual.

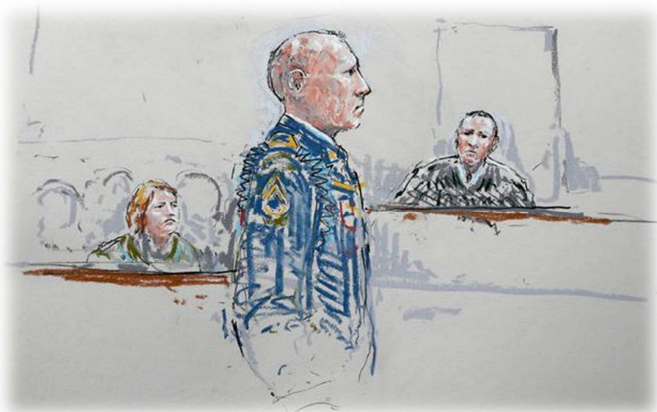
Las concentraciones de *Mefloquina* en plasma muestran un comportamiento bifásico, debido a una importante re-circulación enterogástrica y enterohepática siguiendo la administración oral. La concentración plasmática máxima se alcanza a las 17 horas de su administración. Su prolongada (y muy variable) Vida Plasmática Media ( $T_{1/2}$ ) [13 días ↔ 24 días] es consecuencia de varios factores (elevada lipofilia, extensa distribución tisular y elevada fijación (98%) a proteínas plasmáticas). *Mefloquina* se metaboliza en el hígado por distintas isoenzimas del citocromo P450, con interacciones (inhibición o inducción) cuando se co-administra con otros fármacos (vg *Ketoconazol*, *Rifampicina*).

*Mefloquina* se elimina por las heces, apenas un 10% de la dosis administrada se elimina con la orina, bien como *Mefloquina* o sus metabolitos.

Los dos enantiómeros de *Mefloquina* tienen perfiles cinéticos distintos, de tal manera que los efectos adversos [achacables al enantiómero (-)] no se correlacionan con las concentraciones plasmáticas del enantiómero (+), responsable de la acción terapéutica del medicamento.

*Mefloquina* gozó durante años del favor de los viajeros a áreas con riesgo de paludismo por la comodidad posológica, una sola dosis semanal. Sin embargo, su prescripción ha disminuido conforme se han ido comunicando casos de efectos adversos neurológicos y psiquiátricos de gravedad nada desdeñable, de tal manera que, en la actualidad, solo entre un 10% y un 20% de los [pacientes que viajan a zonas con malaria endémica reciben Mefloquina](#). Ello no obstante, *Mefloquina* continúa siendo el tercer medicamento antimalárico en término de prescripciones.

*Mefloquina* ha dado lugar a una siniestra mitología entre los viajeros, con descripciones de extrañas alucinaciones mientras tomaban el fármaco. Se le ha involucrado así mismo en algunos casos de conductas violentas entre el personal militar que recibía el fármaco de modo profiláctico durante sus misiones en países tropicales (Somalia, Panamá, Haití, entre otros). Muy probablemente se han exagerado los riesgos de la toma del medicamento: los efectos adversos neurológicos y psiquiátricos existen realmente, pero, por suerte, su incidencia es baja.



Las alteraciones de conducta achacables a la toma de *Mefloquina* estarán presentes durante el juicio el próximo mes de agosto (2013) al sargento [Robert Bales, quien admitió haber asesinado](#) a 16 civiles afganos, entre ellos varias mujeres y niños, en junio del año 2012.

El abogado de *Robert Bales*, *John Henry Browne*, ha declarado que su cliente había tomado *Mefloquina* en anteriores destinos, si bien no hay constancia de que lo estuviese tomando durante su actividad militar en Afganistán, donde tuvieron lugar los hechos por los que va a ser juzgado.

*Zaragoza, a 31 de julio de 2013*

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
Farmacia Las Fuentes  
Florentino Ballesteros, 11-13  
50002 Zaragoza