

CARDIOTOXICIDAD POR TIORIDAZINA

Juan Medrano. Médico psiquiatra

Pablo Malo. Médico psiquiatra

José J Uriarte. Médico psiquiatra

A mediados del pasado año, tras una serie de reuniones con la FDA, Novartis introdujo cambios importantes en la ficha técnica del Mellaril (Meleril), relacionados con la creciente evidencia de que el producto podía aumentar la duración del intervalo QTc (Apéndice 1) (1). A las pocas semanas se introdujeron cambios similares en el prospecto de la mesoridiazina (metabolito de la tioridazina no comercializado en España) y hace escasas semanas se ha retirado del mercado británico el droperidol, butiroferona que igualmente prolonga el intervalo QTc.

En el EKG el intervalo QT abarca desde el comienzo de la despolarización hasta el final de la repolarización ventricular. Este proceso de repolarización / despolarización debe realizarse con mayor rapidez cuando aumenta la frecuencia cardiaca, introduciéndose para su valoración un factor de corrección que es el QTc o QT ajustado a frecuencia cardiaca. En condiciones normales, el QT no supera los 420 milisegundos, pero si por el motivo que sea aumenta su duración hay un elevado riesgo de arritmias ventriculares (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular) lo que se traduce clínicamente en síncope o muerte súbita. La prolongación del QTc puede ser de origen genético, pero con mucha frecuencia se asocia a medicamentos. El valor del parámetro en sí es relativamente dudoso, por cuanto se desconoce a partir de qué duración del QTc existe riesgo de arritmia ventricular, pero en la práctica se considera alarmante si rebasa los 450

milisegundos, y se sabe que por encima de los 500 milisegundos existe un alto riesgo de arritmia ventricular y muerte súbita. El mecanismo por el que la tioridazina ejerce esta acción se ha relacionado con su interacción con el bloqueo de canales del potasio como el HERG (2).

La tioridazina no es, desde luego, el único fármaco que prolonga el intervalo QTc. De hecho, en los últimos años son varios los compuestos retirados del mercado, bien en los USA o en Europa, por este motivo (astemizol, terfenadina, sertindol, cisapride, grepafloxacina). Todos ellos son fármacos de introducción relativamente reciente (el astemizol se remonta a mediados de los 80 en Europa), por lo que llama especialmente la atención que a estas alturas de su vida farmacológica y comercial se haya detectado el riesgo de la tioridazina.

Como es sabido, la tioridazina es una fenotiazina piperidínica, con dos metabolitos activos (mesoridiazina y sulforidiazina) e isómeros dextro y levo que son antagonistas parciales D2 y D1, respectivamente. También es antagonista de los receptores 5HT2, lo que por cierto reproduce el esquema farmacodinámico supuestamente responsable del efecto terapéutico de alguno de los nuevos antipsicóticos atípicos. Introducida en el mercado hace más de 40 años, ha sido ampliamente utilizada en todo el mundo (de hecho, en el periodo 1976-1985 fue el neuroléptico más prescrito en determinados ámbitos clínicos de los EEUU) También se ha empleado con profusión, bien

como tal o en asociación (Visergil[®]) en el manejo de las complicaciones psiquiátricas y conductuales de las demencias, a pesar de que como remarca una reciente revisión de la Cochrane, si hay que atenerse a los resultados de los escasos ensayos publicados al respecto habría que desaconsejar su uso porque su efectividad es escasa, y a costa de importantes efectos secundarios (3).

En realidad, el potencial efecto cardiotoxico del fármaco es conocido desde hace cerca de 40 años, con referencias bibliográficas a su capacidad arritmogénica que datan nada menos que de 1963 y comunicaciones de casos de muerte súbita desde 1965 (4). Un estudio publicado en 1995 demostraba que era el neuroléptico con más efectos cardiotoxicos (arritmias, taquicardias, prolongación del QTc) en sobredosis (5), mientras que otro trabajo, publicado en 1991 mostraba una asociación desproporcionada del fármaco con una serie de casos de muerte súbita (6). Su acción específica sobre el intervalo QTc, incluso a dosis bajas, es conocida desde hace años (7), y no se relaciona aparentemente con la concentración sérica del producto.

Sin embargo, un trabajo publicado el pasado año en Lancet vino a ser la confirmación in vivo, en clínica y a gran escala de la acción del fármaco sobre el intervalo QTc. Según este trabajo, que se centraba en personas que recibían tratamientos psicofarmacológicos diversos, el QTc era más largo en los mayores de 65 años, independientemente del producto que tomaran, en los que recibían tricíclicos, en los que tomaban antipsicóticos a altas dosis y en quienes recibían tioridazina o droperidol. El efecto, dosis-dependiente, era especialmente acusado con los dos últimos fármacos (8). Sin embargo, la experiencia clínica previa muestra que más allá de las meras anomalías electrocardiográficas, los casos de arritmias o muerte súbita no se han podido correlacionar con dosis elevadas del producto, lo que parece traducir algún tipo de susceptibilidad indi-

vidual. En este sentido se ha propuesto que la clave podría radicar en que la tioridazina se metaboliza a través del P450 2D6 (debrisoquina hidroxilasa). En hasta un 10% de la población europea hay una deficiente actuación de esta enzima, lo que implica que en las personas con este fenotipo se produciría una acumulación de cualquiera de los fármacos que metaboliza (como por ejemplo la tioridazina). De esta manera, la cardiotoxicidad por tioridazina sería una mera cuestión de farmacogenética (9).

Sea como fuere, resulta inquietante el retraso en descubrir la severa capacidad arritmogénica del producto. Muchos casos de muerte súbita en pacientes que tomaban neurolépticos se han ventilado con explicaciones patogénicas alternativas o incluso con diagnóstico de presunción de muerte cardiogénica con corazón indemne (lo cual, obviamente, orientaría hacia una arritmia como causa del fallecimiento) (4, 10) En otras palabras, podríamos pensar en que ha debido haber muchos casos de muerte súbita en enfermos tratados con tioridazina, que han pasado totalmente inadvertidos, exponiendo a muchos otros pacientes a un riesgo excesivo, y conduciendo a algunos, en el peor de los casos, a la muerte.

Pero también puede contemplarse el hecho como que de pronto hay un exceso de celo para con productos con una sólida implantación en el mercado y vistos tradicionalmente (en este caso parece que de forma equivocada) como seguros. Sobre este cambio de actitud sólo se puede especular, pero no deja de ser sugestivo que varios de los nuevos antipsicóticos prolongan igualmente el intervalo QT (11), lo que como sabemos ha dado lugar en algún caso a que se retire cautelarmente el producto. En una época de feroz competitividad y de publicidad negativa incipiente y en algunos casos claramente manifiesta, no sería de extrañar que a corto plazo aparecieran en las literaturas de los laboratorios cuadros comparativos de las variaciones electrocar-

diográficas inducidas por los diferentes antipsicóticos atípicos.

Por cierto, que aparentemente los nuevos antipsicóticos no son más cardiotoxicos que otros que se han venido usando desde hace años, como la propia tioridazina, el haloperidol o el pimozide, sin ningún cuidado especial (12). Asimismo, los antipsicóticos viejos o convencionales parecen asociarse a otras complicaciones severas como el tromboembolismo venoso (nuevamente, la tioridazina parece especialmente peligrosa a este nivel) (13). No deja de llamar la atención que a estas alturas se estén descubriendo o denunciando efectos de tamaña severidad que a la luz de las actuales exigencias de garantías preclínicas de seguridad hacen pensar que si se hubieran descubierto en nuestros días, la tioridazina, y muchos otros productos, serían mucho más difíciles de comercializar que cuando se introdujeron, hace ya varias décadas.

Para concluir, cabe extraer dos tipos de conclusiones de toda esta cuestión. Una es meramente clínica. La gravedad de la cardiotoxicidad de la tioridazina y el hecho de que en los EEUU ya se hayan emprendido acciones orientadas en último término a que su prescripción sea cada vez más restringida y reflexiva hacen recomendable tener en cuenta las precauciones reflejadas en el Apéndice 1, así como una serie de factores de especial riesgo con tioridazina (4) que reproducimos en el Apéndice 2. La otra conclusión o consideración tiene que ver con la esencia científica y moral de la Psiquiatría y de la Psicofarmacología, y es que lamentablemente, no deja de ser preocupante que la moraleja de la cuestión de la cardiotoxicidad de la tioridazina es que o bien hemos utilizado durante muchos años fármacos peligrosos con cierta ligereza y sin prestar ninguna atención a sus efectos sobre los pacientes, o bien se avienta ahora su peligrosidad para allanar las dificultades planteadas a nuevos productos.

Apéndice 1: Cambios en el prospecto estadounidense de la tioridazina

1. Se advierte que se ha demostrado que el Meleril® prolonga el intervalo QTc. Se ha demostrado que esta alteración del EKG, así como otras arritmias, como la fibrilación ventricular, se producen de forma dosis – dependiente, y se ha asociado a los fármacos con este potencial, incluido el Meleril® , con el desencadenamiento de muerte súbita.

2. Hoy en día el Meleril® está indicado sólo en pacientes con esquizofrenia que no responden a tratamientos adecuados (en dosis y duración) con otros antipsicóticos. No hay ensayos clínicos que evalúen la efectividad del Meleril® en la esquizofrenia resistente.

3. Se contraindica el uso simultáneo de Meleril® con ciertos ISRS o con otros fármacos que inhiben al isoenzima 2D6 del citocromo P450, como la fluoxetina y la paroxetina, el propranolol, el pindolol y la fluvoxamina. También se contraindica su uso en pacientes que tomen fármacos que prolonguen el intervalo QTc. No se debe dar tampoco a pacientes con niveles reducidos del isoenzima 2D6, o con un síndrome de intervalo QT largo congénito, o con antecedentes de arritmias cardiacas.

Las recomendaciones que se siguen de estos cambios son:

1. El Meleril® no se recomienda como tratamiento de primera elección en la esquizofrenia

2. Si se va a prescribir Meleril® habría que pedir niveles de potasio y realizar un EKG previo. No se deberá administrar Meleril® si la duración del QTc es superior a 450 msg.

3. Una vez establecido el tratamiento con Meleril® , habría que hacer EKGs periódicos y solicitar niveles de potasio también periódicamente. Si el QTc sobrepasa los 500 msg habrá que suspender el fármaco. No se debe dar tampoco si el potasio no se encuentra en rango normal.

4. En caso de sobredosis, se deberá realizar monitorización continua del EKG para detec-

tar la aparición de arritmias. Igualmente, no deberán administrarse fármacos que puedan aumentar el riesgo de prolongación del QT (disopiramida, procainamida, quinidina).

Apéndice 2: Factores que incrementan el riesgo de toxicidad de la tioridazina

- Sexo femenino
- Enfermedad cardíaca preexistente
- Edad avanzada (acúmulo del producto y de sus metabolitos)
- Hipokaliemia (sinergia con el efecto arritmogénico del producto)
- Sobrecarga de glucosa
- Ingesta de alcohol

- Ejercicio físico

- Metabolización deficiente (2D6)
- Uso concomitante de tricíclicos (sinergia, interacción enzimática)
- Uso concomitante de aeritromicina, cotrimoxazol (interacción enzimática)
- Uso concomitante de cisapride (interacción, sinergia)
- Uso concomitante de risperidona (interacción, sinergia)
- Inhibidores del 2C6: fluoxetina, paroxetina, flufenazina, perfenazina, levomepromazina

Tomado de Timell (4).



Txori-Heri Medical Association. Correspondencia: THMA, Apartado 3188. 01080 Vitoria – Gasteiz. DONLOGAN@terra.es

Bibliografía

- Medscape: <http://psychiatry.medscape.com/Medscape/features/newsbeat/2000/0700/PSY-mellaril.html>
- Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf* 2000; 23:215-28.
- Kirchner V, Kelly CA, Harvey RJ. Thioridazine for dementia (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software. <http://www.update-software.com/ccweb/cochrane/revabstr/ab000464.htm>
- Timell AM. Thioridazine: Re-evaluating the risk/benefit equation. *Ann Clin Psychiatry* 2000; 12: 147-151
- Buckley NA, Whyte IM, Dawson AH. Cardiotoxicity more common in thioridazine overdose than with other neuroleptics. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33:199-204
- Mehtonen OP, Aranko K, Malkonen L, Vapaatalo H. A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84:58-64
- Hartigan-Go K, Bateman DN, Nyberg G, Martensson E, Thomas SH. Concentration-related pharmacodynamic effects of thioridazine and its metabolites in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60:543-53
- Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SHL. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000; 355: 1048-1052
- Idle JR. The heart of psychotropic drug therapy. *Lancet* 2000; 355: 1824-1825
- Aroyo Fernández A. Muerte súbita en psiquiatría: interés forense. *An Psiquiatría* 1995; 11: 337-340
- Shen WW. The metabolism of atypical antipsychotic drugs: an update. *Ann Clin Psychiatry* 1999; 11: 145-158
- Welch R, Chue P. Antipsychotic agents and QT changes. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25:154-60.
- Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. *Lancet* 2000; 356:1219-23