

# Revista Cubana de Medicina General Integral

*versión impresa* ISSN 0864-2125

Rev Cubana Med Gen Integr v.23 n.2 Ciudad de La Habana abr.-jun. 2007

## Editorial

### Consideraciones de interés para el profesional del nivel primario sobre la tioridacina y su perfil de seguridad

[Miriam Cires Pujol](#),<sup>1</sup> [Dulce María Calvo Barbado](#)<sup>1</sup> e [Ibis Delgado Martínez](#)<sup>2</sup> 

La población de la tercera edad con frecuencia acude en busca de atención en el nivel primario, y en ocasiones, recibe prescripciones múltiples de medicamentos que pueden determinar efectos adversos sobre un mismo sistema de órganos, tal es el caso del sistema cardiovascular. Es por ello que se sugiere que ante un trastorno del ritmo cardiaco en un paciente polimedicado, se debe sospechar, entre otras, la etiología farmacológica.

Con frecuencia esta población de riesgo presenta trastornos del sueño, inquietud e irritabilidad, manifestaciones que motivan la prescripción de fármacos que poseen efectos arritmogénicos. Entre estos efectos se encuentra la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, la que se relaciona con la aparición de arritmias graves, como *torsade de pointes* (o taquicardia polimórfica ventricular), que provoca síncope, fibrilación ventricular y muerte súbita. El riesgo de arritmia ventricular grave aumenta cuando el intervalo QT corregido (QTc) es superior a 450 m/seg. El mecanismo de producción sugerido para esta alteración del potencial de acción ventricular es el bloqueo de los canales de potasio en las células cardiacas. Este efecto puede deberse a causas farmacológicas o no farmacológicas, como el sexo femenino, la edad avanzada, la bradicardia, algunas enfermedades cardiacas (isquemia, insuficiencia) y trastornos electrolíticos.<sup>1</sup>

En el mercado farmacéutico existen múltiples especialidades de diferentes perfiles farmacodinámicos con capacidad de prolongar el intervalo QT, por lo que el riesgo de exposición a combinaciones de fármacos que comparten este efecto está presente en la práctica clínica habitual. La capacidad de alargar el período QT ha sido motivo del retiro de varios medicamentos del mercado farmacéutico, entre los que se encuentran, los antihistamínicos no sedantes (terfenadina y astemizol), la cisaprida, el mibefadril, el sertindol y la grepafloxacina.<sup>1,2</sup>

En el año 2001 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AGEMED) restringió las indicaciones de la tioridacina (Melleril/Novartis) y modificó la información de sus prospectos, debido al riesgo de prolongación del QT, las arritmias cardiacas y la muerte súbita que provocaba en los pacientes expuestos al fármaco. En enero de 2005, AGEMED hizo pública la suspensión de su comercialización, y el 30 de junio de 2005 se produjo el retiro simultáneo del fármaco en todos los países europeos donde se encontraba comercializado.<sup>3</sup> Novartis, por su parte, informó sobre la decisión de retirar mundialmente todas las presentaciones del producto el 30 de junio de 2005.<sup>4</sup>

Del mercado canadiense, el preparado innovador de tioridacina fue retirado voluntariamente en julio de 2001 debido a preocupaciones de seguridad, pero muchos otros productos genéricos de este fármaco continuaron en venta. A partir del 30 de septiembre de 2005, se dejó de vender la tioridacina en Canadá, debido a falta de información de seguridad convincente que apoyara su uso continuo seguro como antipsicótico, argumentándose la decisión en el antecedente conocido de prolongación del intervalo QT, con predisposición a arritmias graves y muerte súbita. La agencia *Health Canada* recibió 3 notificaciones de muerte posiblemente relacionadas con la tioridacina entre los años 2000 y 2005.<sup>5</sup>

En Nueva Zelanda, el *Medicines Adverse Reactions Committe* (MARC), ha revisado los datos relacionados con el riesgo de prolongación del intervalo QT y exposición a tioridacina, y considera prudente establecer recomendaciones con relación a la prescripción de este medicamento, por lo que establece contraindicaciones para su uso en determinadas circunstancias.<sup>6</sup>

En el boletín australiano de reacciones adversas a medicamentos número 6, publicado en diciembre de 2005, <sup>7</sup> se comentan 140 reportes de prolongación del intervalo QT y/o *torsades de pointes*, analizados por el *Adverse Drug Reactions Advisory Committe* (ADRAC), y los medicamentos más frecuentemente implicados con dichos eventos fueron: sotalol (25), cisaprida (17), clozapina (14), amiodarona (12) y eritromicina (12).

En Cuba, la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia recibió 168 notificaciones de reacciones adversas por tioridacina entre los años 2000 y 2005, y los eventos más frecuentemente reportados fueron la bradicardia, las palpitaciones, la taquicardia y la precordialgia.

La tioridacina es una fenotiacina con propiedades similares a la clorpromacina. Su uso ha sido restringido al tratamiento alternativo de la esquizofrenia, en pacientes que no han respondido adecuadamente a otros antipsicóticos. Su empleo en otros desórdenes psiquiátricos ha sido desaconsejado, debido a que posee una relación beneficio/riesgo inaceptable asociada con su potencial cardiotóxico.<sup>8</sup> En varios países se han establecido recomendaciones para el uso de este fármaco con el fin de minimizar el riesgo de las temidas complicaciones cardiacas, entre las que se encuentran: evaluar la presencia de factores de riesgo de arritmias, chequear intervalo QTc y valores séricos de potasio, usar las mínimas dosis efectivas (evitar dosis diarias superiores a 200 mg), si se requieren dosis mayores (hasta 600 mg/día) deberá ser bajo supervisión del especialista y con evaluación del intervalo QTc antes de cada incremento de dosis.<sup>6</sup> Además, es conocido que los antipsicóticos tienen vías metabólicas principales mediadas por el citocromo P450 (CYP2D6) hepático controladas por mecanismos genéticos y por procesos de conjugación, por lo que el uso concomitante de fármacos que empleen la misma ruta metabólica, podría implicar modificaciones en las concentraciones plasmáticas del antipsicótico y predisponer la aparición de eventos adversos. Se reporta una amplia variabilidad de los valores plasmáticos entre individuos, lo que ha impedido establecer con certeza las concentraciones plasmáticas que tienden a relacionarse con respuestas clínicas óptimas.<sup>8</sup>

Este aspecto farmacocinético repercute en la práctica clínica, ya que con frecuencia, pacientes bajo tratamiento a largo plazo con antipsicóticos son susceptibles de recibir cursos cortos de otros medicamentos que también prolongan el intervalo QT (macrólidos, antimicóticos, antidepresivos y antimaláricos) y que además emplean esa misma vía de metabolización.

En el mercado fármaco-psiquiátrico han sido introducidos nuevos antipsicóticos que comparten con la tioridacina la capacidad de provocar alargamiento del intervalo QT. Si bien es cierto, que la enjuiciada fenotiacina puede aumentar el QTc a valores mayores que otros fármacos que comparten ese espacio terapéutico, los prescriptores y las autoridades sanitarias competentes no deben dejarse seducir por los que dicen ser menos agresivos, cuando su tránsito por las decisiones terapéuticas pueden estar cargados de falsa sensación de seguridad (risperidona, clozapina, olanzapina, flufenacina, haloperidol y pimozida). Recordemos que la terapéutica del paciente psiquiátrico también demanda de racionalidad.

## Referencias bibliográficas

1. Hocht C, Opezzo JAW, Taira CA. Intervalo QT prolongado inducido por fármacos desde el punto de vista de un farmacólogo. *Revista Argentina de Cardiología*. 2004;72(6).
2. Yap YG, Camm J. Risk of torsades de pointes with non-cardiac drugs. *BMJ*. 2000;320(7243):1158-9. Disponible en: [www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?artid=1127571](http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?artid=1127571)
3. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios de la AEMPS, Ref 2005/01 "Suspensión de la comercialización de la especialidad farmacéutica Melleril (tioridazina)", 18 de enero de 2005. Disponible en: [www.ageemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/pdf/NI\\_2005-01.pdf](http://www.ageemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/pdf/NI_2005-01.pdf).
4. Discontinuation of Melleril–thioridazine–Novartis communication, 25 de enero de 2005. Disponible en: [www.druginfozone.nhs.uk/Documents/Discontinuation%20of%20Melleril.doc?id=544145](http://www.druginfozone.nhs.uk/Documents/Discontinuation%20of%20Melleril.doc?id=544145).

5. Tioridazina: retiro mundial del Melleril. Boletín Fármacos. 2005;8(2).

6. Prescriber Update Articles. Thioridazine and arrhythmia: prescribing changes. No. 21: 4-7. Disponible en: [www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/thirodiazine.htm](http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/thirodiazine.htm) Consultado Enero 25, 2006.


7. Medicines and QT prolongation. Aust Adv Drug Reactions Bull. 2005;24(6).

8. Baldessarini RJ, Tarazi FI. Fármacos y tratamiento de los trastornos psiquiátricos: psicosis y manía. En: Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A editores. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Vol. I. 10ma. edición. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana; 2001.

Recibido: 8 de marzo de 2007. Aprobado: 9 de marzo de 2007.

Dra. *Miriam Cires Pujol*. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Calle 44 esquina 5ta., Miramar, municipio Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.

[1Especialista de II Grado en Farmacología. Servicio de Consulta Terapéutica. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología.](#)

[2Especialista de II Grado en Medicina Interna. Servicio de Consulta Terapéutica. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología.](#) 

© 2010 1999, Editorial Ciencias Médicas

Calle 23 # 177 entre N y O - Edificio Soto, Piso 2  
Vedado, Ciudad de La Habana, CP 10400  
Cuba



[ecimed@infomed.sld.cu](mailto:ecimed@infomed.sld.cu)