



BOLETÍN INFORMATIVO

HOSPITAL PSIQUIÁTRICO DE ALAVA
COMISION DE FARMACIA Y TERAPEUTICA

NÚMERO: 2

PRECAUCIONES EN EL USO DEL
MELERIL® (TIORIDAZINA)



29/9/00



Nuevas recomendaciones para tratamientos con Meleril®

Hace aproximadamente medio año se publicó un artículo en *Lancet* en torno a las alteraciones electrocardiográficas inducidas por psicofármacos¹. El estudio se centraba en el intervalo QTc, cuya prolongación se asocia al desencadenamiento de fibrilación ventricular, potencialmente letal.

El valor del parámetro en sí es relativamente dudoso, por cuanto se desconoce a partir de qué duración del QT existe riesgo de fibrilación ventricular, pero puesto que una arritmia ventricular es un suceso clínico de consecuencias graves, merece la pena estudiar con detenimiento la cuestión.

Según el estudio, entre las personas que tomaban psicotropos 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 (Meleril®) o droperidol (no comercializado en España como antipsicótico; sí se usa como anestésico).

A raíz probablemente de este artículo, Novartis mantuvo reuniones con la FDA y finalmente ha introducido cambios importantes en la ficha técnica del producto, que se puede localizar en internet² y que reproducimos:

1. Una *Advertencia* de 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 el 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 propanolol, 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 cardíacas.

¹ 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

² Entre otras direcciones, en Medscape:

<http://psychiatry.medscape.com/Medscape/features/newsbeat/2000/0700/PSY-mellaril.html>



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 detectar la aparición de arritmias. Igualmente, no deberán administrarse fármacos que puedan aumentar el riesgo de prolongación del QT (disopiramida, procainamida, quinidina).
5. En cuanto a los pacientes que estén recibiendo ya Meleril®, habrá que informarles de todo lo anterior, así como de la posibilidad de que tras una evaluación cuidadosa de su caso se decida cambiar a otro antipsicótico. Novartis también señala que la mesoridiazina (no comercializada en España) es un metabolito de la tioridazina y comparte aparentemente su efecto sobre el QTc.

Estas novedades van a ser probablemente la puntilla para el Meleril®, en primera instancia en los EEUU, y posteriormente, y en la medida que se divulguen más o menos interesadamente, también en nuestro entorno. Llama la atención, sin embargo, que se descubra a estas alturas el severo potencial arritmogénico de un fármaco que llevará unos 40 años en el mercado y que ha sido amplia y generosamente prescrito en todo el mundo (de hecho, en el periodo 1976-1985 fue el neuroléptico más prescrito en determinados ámbitos clínicos de los EEUU). También ha sido un fármaco muy utilizado, 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 secundarios³.

Resulta un tanto inquietante este retraso en descubrir la severa capacidad arritmogénica del producto. Visto desde el ángulo de una supuesta desidia previa, podríamos pensar en que ha debido haber muchos casos de muerte súbita en enfermos tratados con el producto, 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.

³ 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>



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 QT⁴, lo que como sabemos ha dado lugar en algún caso a que se retire cautelaramente el producto. Por cierto, todos ellos son fármacos que podrían tener como competidor al Meleril®, en especial en el campo del control de los trastornos conductuales de la demencia. Un contraargumento adecuado para defender a estos nuevos fármacos es que no son más cardiotoxicos que otros que venimos usando desde hace años, sin despeinarnos⁵.

Dicho de otra manera: si se hubiera descubierto en nuestros días, el Meleril® sería mucho más difícil de comercializar que cuando se introdujo, hace ya varias décadas. Este razonamiento probablemente es cierto, y además es aplicable a otros psicofármacos (los tricíclicos, por ejemplo), pero no deja de ser inquietante que la moraleja a la cuestión del Meleril® es que o bien hemos utilizado durante muchos años fármacos peligrosos con cierta ligereza, o bien se avienta ahora su peligrosidad para allanar las dificultades planteadas a nuevos productos.

Con independencia del significado último y real del hallazgo, es conveniente tener en cuenta que la importante cardiotoxicidad del Meleril®, y las recomendaciones para su uso seguro.

⁴ Shen WW. The metabolism of atypical antipsychotic drugs: an update. *Ann Clin Psychiatry* 1999; 11: 145-158

⁵ Welch R, Chue P. Antipsychotic agents and QT changes. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25:154-60.