

I. Buj Álvarez
J. Pifarré Paredero
E. Idini
M. Puigdevall Ruestes

Repercusiones de la retirada de la tioridazina

Departamento de Psiquiatría
Hospital de Santa María
Lleida

Introducción. Como consecuencia de la retirada del mercado de la tioridazina, pacientes que habían sido tratados con este fármaco requieren un nuevo abordaje terapéutico. Observamos casos de ingreso en la unidad de agudos por descompensación tras la retirada de tioridazina y que presentan difícil manejo terapéutico. Se realiza una descripción de las características clínicas y de la pauta farmacológica que lleva a la estabilización del paciente.

Resultados. La muestra obtenida en nuestra unidad es de 15 pacientes con una media de 20 años de estabilidad previa a la retirada de tioridazina. Representan un 6% de todos los pacientes en tratamiento con tioridazina durante 2005 en nuestra región sanitaria. Presentaron un perfil psicopatológico común: patrón afectivo sobreañadido a la clínica psicótica, predominando labilidad emocional y tendencia a hipertimia de difícil manejo farmacológico. En un 27% se consiguió estabilidad con fenotiazinas piperazinas en monoterapia; en un 60% requirieron la asociación con eutimizante y/o a antipsicótico atípico. Un 20% se estabilizaron con antipsicóticos atípicos en monoterapia. En un 40% pautamos eutimizante para manejar la inestabilidad afectiva y un 27% presentaron respuesta a tratamiento con terapia electroconvulsiva (TEC), que se prescribe de segunda elección debido a la resistencia al tratamiento farmacológico asociado a gravedad.

Conclusiones. Proponemos iniciar un tratamiento con el grupo de fenotiazinas piperazinas valorando la introducción de un eutimizante y/o TEC. Se ha producido un 33% de reingresos; un 40% de los casos han requerido centros de media/larga estancia y registramos un suicidio consumado. Observamos un elevado coste tanto de recursos asistenciales, económicos como de calidad de vida (autonomía, habilidades sociales y nivel cognitivo) en nuestra muestra tras la retirada de tioridazina.

Palabras clave:
Tioridazina. Meleril. Retirada. Esquizofrenia. Antipsicótico típico.

Actas Esp Psiquiatr 2008;36(3):183-186

Correspondencia:
Imma Buj Álvarez
Departamento de Psiquiatría
Hospital de Santa María
Lleida
Correo electrónico: ibuj@gss.scs.es

Repercussions of the withdrawal of thioridazine

Introduction. As a consequence of the withdrawal of thioridazine from the market, patients who have been treated with this drug require a new therapeutic approach. We have observed patients who require admission to acute unit due to decompensation resulting from the withdrawal of thioridazine who present a difficult management of therapeutic regime. The clinical characteristics and drug treatment needed to stabilize the patient are described.

Results. The sample obtained in our unit included 15 patients with a mean of 20 years of stability prior to withdrawal of thioridazine. This represents 6% of all the patients treated with thioridazine in 2005 in our health care area. They had a common psychopathological profile: affective pattern in addition to the psychotic symptomatology with predominance of emotional lability and hypomaniac tendency which is difficult to control pharmacologically. Clinical stabilization was obtained in 27% of patients by means of piperazine phenothiazines in monotherapy. An association with mood stabilizer and/or an atypical antipsychotic in 60% of patients was needed. In 40% we prescribed a mood stabilizer to manage affective instability and 27% responded to electroconvulsive therapy (ECT) treatment, which is indicated as a second option due to resistance to pharmacological treatment and/or presenting a serious condition.

Conclusions. We propose starting treatment with a group of piperazine phenothiazines, evaluating the introducing of mood stabilizers and/or ECT in each case. There have been 33% re-admissions, 40% of which required medium/long-term stay centers and one of which committed suicide. We demonstrate a high cost in terms of care, economic resources and of quality of life (autonomy, social skills and cognitive level) in our sample as a result of Meleril® (thioridazine) withdrawal of the market.

Key words:
Thioridazine. Meleril. Withdrawal. Schizophrenia. Typical antipsychotic.

INTRODUCCIÓN

Tioridazina pertenecía al grupo de las fenotiazinas piperazinas. Se incluía en el grupo de baja potencia o sedativo, junto a clorpromazina y levomepromazina, al presentar efectos anticolinérgicos, sedación e hipotensión frente al grupo de alta potencia o incisivo. Tioridazina se caracterizaba por presentar efecto menos potente sobre los receptores D2 nigroestriados y existir afinidad por 5HT₂, así se explica la baja frecuencia de efectos extrapiramidales, con alta incidencia de cuadros de hipotensión ortostática por bloqueo alfaadrenérgico. Cabe remarcar la elevada afinidad por los receptores D2, D3, D4, α 1, α 2 y 5HT₂; según su perfil podríamos abrir la discusión de su atipicidad dentro de su categoría de antipsicótico típico. En España tioridazina fue autorizada desde 1959 como tratamiento de segunda elección en la esquizofrenia como indicación principal.

Hasta 2001, que se notificaron restricciones, las indicaciones incluían ansiedad, agitación e inquietud en ancianos, agitación psicomotriz moderada-grave, alteraciones del comportamiento tanto de heteroagresividad como de impulsividad, estados de manía/hipomanía y en alteraciones del comportamiento y epilepsia en niños. Durante el periodo 1991-2000 fue el antipsicótico más usado en el Reino Unido, con un promedio del 36% de las prescripciones de antipsicóticos anuales en este país. Destaca que durante este período el uso de tioridazina se incrementó, a la par que disminuyó el uso de otros antipsicóticos típicos (clorpromazina, flupentixol y trifluoperazina) y se inició el incremento de los antipsicóticos atípicos los últimos años del estudio⁵. Podemos aventurar en este punto la existencia de un perfil psicopatológico concreto que se beneficia de su perfil receptorial^{6,9}. Las dosis terapéuticas según la ficha técnica se movía en el rango de 200-600 mg/día.

Los efectos adversos más frecuentes eran la somnolencia junto a la sedación, así como efectos anticolinérgicos. Producía disfunción sexual, galactorrea y aumento de peso en relación al aumento de prolactina al existir desequilibrio de la vía tuberoinfundibular. A nivel cardiovascular era frecuente la hipotensión ortostática, y de forma moderada podía producir taquicardia, arritmias y alteraciones en electrocardiograma (ECG). La dosis elevada, el aumento rápido de la dosis y la administración intramuscular, especialmente la intravenosa (en España se disponía sólo de la presentación oral), eran factores que se podían asociar a prolongación del intervalo QRS o QT con riesgo de arritmias graves, como taquicardia ventricular polimorfa en *torsade de pointes* y fibrilación ventricular. Se describieron casos de pigmentación irreversible de la retina, seguida de ceguera, con dosis de tioridazina mayores de 800 mg/día, diagnosticándose retinitis pigmentaria.

En 2001 la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) restringió las indicaciones de Meleril® y modificó la información contenida, tanto en la ficha técnica como en el prospecto, debido al riesgo de pro-

longación del intervalo QT, arritmias cardíacas y muerte súbita. Se publicó en 2000 por Reilly et al.^{2,3} una revisión sobre arritmias y anomalías en el intervalo QT en relación a la administración de psicotropos basándose en evidencias ya conocidas con anterioridad. En 2003 Whitchel y Hancox⁷ remarcaron la necesidad de ser cautos con la asociación de tioridazina-muerte súbita, arritmias, *torsade de pointes*, ya que apuntaban a una causa multifactorial; un ventrículo normal es muy raro que desarrolle *torsade de pointes*; es la concurrencia de varios factores de riesgo (hipocaliemia, bradicardia, bloqueo del gen *HERG K+*) que pueden reducir la reserva para la correcta repolarización cardíaca. Así, aunque existía un bajo riesgo de complicaciones cardíacas, ante la evidencia del éxito de tioridazina como tratamiento no se justificaba su retirada global, sino que los autores apuntaban a la valoración en cada caso individual. Datos de algunos estudios motivaron que la Food and Drugs Administration (FDA) de Estados Unidos recomendase cambios en las condiciones de autorización del medicamento dado su potencial arritmogénico, ya que podía inducir una prolongación del intervalo QTc. Las recomendaciones de la FDA fueron muy restrictivas; la indicación quedaba sólo en casos de esquizofrenia que no habían mostrado respuesta aceptable a otros antipsicóticos. A los pacientes candidatos se les debía realizar un ECG basal y medir el potasio sérico. Si el intervalo QT era >450 ms no debían iniciar tratamiento con tioridazina. Los controles de potasio y ECG eran regulares. El tratamiento debía ser suspendido si el intervalo QTc era > 500 ms.

Con fecha de 18 de enero de 2005 la AEMPS emite un comunicado sobre la aceptación de la solicitud de suspensión de comercialización de la tioridazina por Novartis Farmacéutica, que se haría efectiva el 30 de junio de 2005; basándose en los efectos adversos y dada la existencia de otras alternativas terapéuticas para el tratamiento de la esquizofrenia se aceptó la solicitud de suspensión, realizándose simultáneamente en todos los países europeos. Bisset et al.⁴ apuntaron que podía existir otra razón para la retirada: el extremado bajo coste de la molécula comparado con los antipsicóticos de segunda generación. Lasser et al. notificaron ya en 2002 que los nuevos fármacos tienen un elevado riesgo de efectos secundarios, los cuales no se conocerán hasta la etapa de farmacovigilancia poscomercialización⁸.

En nuestra práctica clínica realizamos una recogida de datos de todos los casos de descompensación de la patología de base con antecedentes de estabilidad psicopatológica de por lo menos 2 años, estando en tratamiento con tioridazina, que requirieron ingreso en la Unidad de Agudos de Psiquiatría del Hospital de Santa María, unidad de referencia de prácticamente toda la provincia de Lleida (un sector de unos 360.000 habitantes), desde enero de 2006 a mayo de 2007. Recopilamos informes de los pacientes en tratamiento con tioridazina en dosis mayores de 50 mg/día de nuestra región sanitaria en el último año. Los objetivos son estudiar cuántos pacientes requieren ingreso por descompensación debido a la retirada de tioridazina, calcular el porcentaje de

recaídas tras la retirada de tioridazina, describir el perfil psicopatológico de dichos pacientes y apuntar el grupo farmacológico o bien la asociación terapéutica más adecuada.

Nuestras hipótesis son que los pacientes que se descompensan y requieren el ingreso hospitalario van a presentar un perfil psicopatológico común caracterizado por un patrón afectivo añadido a la entidad psicótica debido al perfil receptorial atípico de la tioridazina. Estos pacientes presentarán una dificultad para la estabilización con antipsicóticos de segunda generación, requiriendo un manejo complejo a nivel farmacológico, debido al efecto de discontinuación¹ de una molécula que había inducido un equilibrio de NT en pacientes que hacía años que estaban en tratamiento con un éxito establecido. Por esta razón consideramos que van a requerir asociación de los diferentes tratamientos biológicos (antipsicóticos de primera y segunda generación, eutimizantes y/o TEC).

RESULTADOS

Del sector sanitario estudiado durante el año 2005 encontramos que 244 enfermos estuvieron en tratamiento con tioridazina a dosis antipsicóticas (se consideran éstas entre 50-600 mg/día, desestimando a los pacientes que estaban tomando dosis inferiores a 50 mg/día). Se observa un perfil de pacientes en tratamiento con tioridazina que habían sido estabilizados psicopatológicamente, siendo autónomos para las actividades de la vida diaria y con una buena adaptación al medio¹.

En nuestro servicio registramos 15 casos de pacientes que requirieron ingreso en la unidad de hospitalización de agudos debido a descompensación de la patología de base por retirada de tioridazina; representan un 6% de la población en tratamiento. En cuanto al diagnóstico según la clasificación del DSM-IV observamos trastorno esquizoafectivo en 5 casos, trastorno delirante en 2, esquizofrenia en 7, tipo paranoide en 2, indiferenciada en 3, residual en 1, 1 caso de esquizofrenia paranoide en retraso mental moderado y 1 caso de trastorno bipolar tipo I.

El perfil de paciente que requiere ingreso presenta características comunes: una mediana de 20 años (rango de 4 a 35 años) de estabilidad sin ingresos, con dosis de mantenimiento de tioridazina (2 casos con 50 mg/día, 8 casos con 100 mg/día, 2 casos con 200 mg/día, 3 casos con 300 mg/día), buena funcionalidad familiar, social e incluso laboral previa a la retirada del fármaco y reagudización de la sintomatología psicótica, presentando predominio de síntomas afectivos junto a deterioro de todas las áreas con difícil manejo farmacológico después de la suspensión de la tioridazina. Existe un perfil psicopatológico común al concretarse un patrón afectivo sobreañadido a la clínica psicótica en 9 de los 15 casos; predomina la labilidad emocional junto a la tendencia a presentar hipertimia de difícil manejo en un núcleo psicótico. Existe 1 caso afectivo puro (trastorno bipolar I) y 5 casos de clínica psicótica sin sintomatología afectiva (4 casos de esqui-

zofrenia paranoide y 1 caso de trastorno delirante). Se observa que las descompensaciones en este tipo de pacientes que habían estado largo tiempo estabilizados con tioridazina requieren combinación farmacológica compleja.

En los pacientes estudiados observamos que un 27% logra la estabilidad con fármacos del grupo fenotiazinas piperazinas (trifluoperazina y perfenazina) en monoterapia. Un 20% consiguen estabilización con antipsicóticos atípicos en monoterapia (risperidona y olanzapina). Observamos que un 53% requieren combinación con eutimizante y/o antipsicótico (dentro de este grupo de combinaciones un 13% ha requerido asociación de antipsicóticos, típico más atípico sin eutimizante). Encontramos la necesidad de utilizar un fármaco eutimizante (ácido valproico frente a litio en una proporción 4:2) en un 40% de los pacientes debido a la dificultad para el manejo de la inestabilidad afectiva.

Pacientes que cumplen características del perfil psicopatológico común en un 27% tienen buena respuesta al tratamiento con TEC, el cual se prescribe de segunda elección al existir resistencia al tratamiento farmacológico asociado a gravedad. Son necesarias entre 6-11 sesiones con aplicación bilateral. Finalmente destacar que el 33% de la muestra requieren más de dos fármacos en combinación (no se tienen en cuenta ansiolíticos, hipnóticos o antidepresivos); es importante considerar que la mayoría de los casos se encontraban en monoterapia con tioridazina y estables durante años.

Existe una incidencia de reingresos en estos pacientes del 33% con elevado coste de deterioro, de calidad de vida de los pacientes y económico.

En relación a las estrategias ensayadas de forma ambulatoria previas al primer ingreso como sustitutivo de la tioridazina observamos que existe una tendencia a introducir antipsicóticos atípicos como primera elección: quetiapina en su mayoría por ser recomendada como sustitutivo, risperidona, amisulpirida, ziprasidona y olanzapina, existiendo diversos cambios de una a otra e iniciando asociaciones ante la falta de respuesta a la monoterapia. Sólo en 2 casos se opta por iniciar un antipsicótico típico (perfenazina); en un 50% de los casos iniciados con antipsicótico atípico existe cambio o bien asociación de antipsicótico clásico.

DISCUSIÓN

Existe la necesidad de realizar combinaciones de las terapias biológicas (farmacoterapia, TEC) para la estabilización. Estrechamente ligado a este hallazgo encontramos que estos pacientes responden a antipsicóticos clásicos en asociación a eutimizantes y/o a antipsicóticos de segunda generación.

Se debe considerar que el antipsicótico atípico más usado de forma naturalística es risperidona y que a dosis altas presenta un perfil receptorial similar a los clásicos al incidir so-

bre los receptores D2 de forma masiva. A destacar el hallazgo de que en los 5 casos que presentaron clínica exclusivamente psicótica existió una adecuada respuesta tanto a antipsicóticos atípicos como típicos sin necesidad de asociar TEC y/o estabilizadores.

La propuesta que apuntamos según los resultados obtenidos es iniciar un tratamiento con el grupo de fenotiazinas piperazinas y optimizar las dosis valorando la necesidad de introducir eutimizante para control de la sintomatología afectiva si la presenta, así como valorar tratamiento con TEC si existe clínica afectiva resistente y gravedad del episodio debido a la buena respuesta observada con esta técnica.

Previamente a la retirada de tioridazina los pacientes presentaban una autonomía para las actividades de la vida diaria junto a una buena adaptación comunitaria con buen rendimiento social, familiar e incluso laboral. La situación actual de estos pacientes tras la retirada de tioridazina es que han precisado ingresos y reingresos (33%) en unidad de agudos y al alta hospitalaria requieren diversos dispositivos asistenciales de salud mental, tales como hospital de día y centros de media/larga estancia. En la actualidad un 40% de los casos han sido ingresados en centros de subagudos y/o de media/larga estancia al presentar mala evolución, existencia de un caso de suicidio y un 53% está en seguimiento ambulatorio.

Existe un elevado coste tanto de recursos asistenciales, económicos, de calidad de vida como un empeoramiento a nivel cognitivo, de autonomía y de habilidades sociales en estos pacientes. Según Bisset et al.⁴ debería revisarse la evidencia de riesgos y beneficios de la tioridazina, y considerar guías de actuación más humanas en un futuro debido a las consecuencias para estos pacientes^{10,11}.

Planteamos la necesidad de realizar una revisión más amplia, probablemente multicéntrica, con una muestra más elevada de pacientes que han requerido hospitalización y dificultad en la estabilización después de la retirada de tioridazina, así como del perfil de pacientes que de forma am-

bulatoria han conservado su estabilidad psicopatológica al sustituir tioridazina por otro antipsicótico.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer al equipo de Salud Mental del Hospital Santa María de Lleida y a Leonardo Galván su apoyo en la realización de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davis SJC, Cooke LB, Moore AG, Potokar J. Discontinuation of thioridazine in patients with learning disabilities: balancing cardiovascular toxicity with adverse consequences of changing drugs. *BMJ* 2002;324:1519-21.
2. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000;355:1048-52.
3. 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.
4. Bisset FA, Arshad P, Morcos M, Sridharan B. Discontinuation of thioridazine. *BMJ* 2002;325:967.
5. Kaye JA, Bradbury BD, Jick H. Changes in antipsychotic drug prescribing by general practitioners in the UK from 1991 to 2000: a population-based observational study. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:569-75.
6. Vega-Dienstmaier J, Saavedra J. Pseudoneurotic schizophrenia: case report. *Act Esp Psiquiatr* 2001;29:275-8.
7. Witchel HJ, Hancox JH. Antipsychotics, HERG and sudden death. *Br J Psychiatry* 2003;182:171-2.
8. Lasser K, Allen P. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA* 2002;287:2215-20.
9. Bennet JA, Hirschowitz J. Combined thioridazine and desipramine: early antidepressant response. *Psychopharmacology* 1984; 82:263-5.
10. <http://www.terra.es/personal/mbayona/jesus.htm>.
11. http://personales.ya.com/laemental/notic_far2.htm.