Aparición subaguda de ideación suicida: ¿etiología psiquiátrica, orgánica o quizás inducida por medicamentos?

RESUMEN

Introducción

Apremilast es un fármaco utilizado en pacientes con artritis psoriásica cuando existe falta de tolerancia a otras alternativas terapéuticas. En su ficha técnica se encuentran descritos acontecimientos psiquiátricos como ideación y comportamiento suicida como poco frecuentes.

Presentación del caso

En el año 2016 las Agencias Reguladoras del Medicamento española y europea emitieron una nota de seguridad dirigida a los profesionales sanitarios en el que se establecían nuevas recomendaciones de uso sobre Apremilast. En el caso clínico que presentamos una mujer acude a consultas externas de Psiquiatría por clínica depresiva e ideación suicida y se observa que ha iniciado un nuevo fármaco recientemente.

Discusión y conclusiones

Se debe realizar un adecuado seguimiento de posibles reacciones adversas cuando se prescriben fármacos en seguimiento adicional de seguridad. Además, planteamos la importancia de conocer posibles antecedentes psiquiátricos en pacientes con artritis psoriásica para valorar el beneficio-riesgo de prescribir Apremilast, debido a la alta prevalencia existente de ansiedad y depresión en este tipo de pacientes.

Palabras clave: ideación suicida; artritis psoriásica; Apremilast; farmacovigilancia; reacción adversa; trastornos mentales

ABSTRACT

Introduction

Apremilast is indicated for the treatment of patient with psoriatic arthritis for whom no therapeutic alternative exists. Side effects of Apremilast include mental disorders such us suicidal behavior at a low frequency.

Case presentation

Regulatory Agencies from Spain and Europe sent in 2016 an advice for healthcare proffessionals setting new safety concerns. In the clinical case that we present a woman goes to outpatient psychiatry for depressive symptoms and suicidal ideation and it is observed that she has recently started a new drug.

Discussion and conclusions: we expose that an adequate follow-up of possible adverse reactions must be carried out when drugs are prescribed in additional safety follow-up. We also raised the importance of knowing possible mental disorders in patients with psoriatic arthritis to assess the benefit-risk of prescribing Apremilast due to the high existing prevalence of anxiety and depression in this patients.

Keywords: suicidal ideation; psoriatic arthritis; Apremilast; pharmacovigilance; adverse effects; mental disorders

Carlota Romero Martín1, Pedro Padilla Romero2

Correspondencia Carlota Romero Martín carlotar@sescam.jccm.es

1. Unidad Docente Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Nuestra Señora del Prado. Unidad Docente Multiprofesional de Salud Mental. Servicio de Psiquiatría

2. Unidad Docente Multiprofesional de Salud Mental. Servicio de Psiquiatría. Hospital Nuestra Señora del Prado.

Gerencia de Área Integrada de Talavera de la Reina

Presentado con el título "Ideación suicida e inmunofármacos" en el congreso:

"IX Encuentros en Psiquiatría: conducta suicida" . Sevilla, 6 y 7 de Abril de 2018.

Aparición subaguda de ideación suicida: ¿etiología psiquiátrica, orgánica o quizás inducida por medicamentos?

Introducción

La Artritis Psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria crónica que presenta una prevalencia elevada, afectando a un 5-30% de los individuos con psoriasis(1). Se caracteriza por la presencia de inflamación, deformidad y destrucción articular. La evolución de la enfermedad es progresiva, afecta a la calidad de vida de los pacientes y contribuye a la discapacidad laboral(2). No se conoce con exactitud la patogenia de la enfermedad pero todas las evidencias indican que la artritis psoriásica es una enfermedad autoinmunitaria en la que se produce una respuesta inmunitaria adaptativa mediada por linfocitos contra algún auto-antígeno.(1)

En el tratamiento de la APs se emplean antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o corticoides intraarticulares, fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs) convencionales (metotrexato, leflunomida o ciclosporina), con la incorporación en la última década de agentes biológicos, destacando los anti-TNF α, para las formas resistentes o de afectación más grave. Estos agentes han demostrado eficacia en la progresión de la enfermedad, pero no están exentos de problemas de seguridad.(3,4)

Apremilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) de administración oral que actúa modulando la expresión de citoquinas proinflamatorias. Actualmente está autorizado solo o en combinación con FAMEs para el tratamiento de la APs activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada, o han presentado intolerancia al tratamiento previo con un FAME. Apremilast también está indicado en Psoriasis. Es el primer medicamento de su grupo farmacológico aprobado en las dos indicaciones.(5)

La eficacia y seguridad de Apremilast en pacientes con psoriasis ha sido revisada y se demuestra que, aunque con un inicio de acción más lento que los agentes biológicos, en algunos pacientes logra un adecuado control sintomático. En general, Apremilast demuestra un perfil de seguridad favorable basándose en los estudios realizados en Psoriasis y APs. (6) En el perfil de reacciones adversas que aparece en ficha técnica se describe la depresión y la ideación y comportamiento suicida como frecuente y poco frecuente respectivamente.(5) A continuación, comentamos el caso de una paciente diagnosticada de APs que presenta estos efectos adversos de tipo psiquiátrico.

Presentación del caso

Mujer de 38 años derivada desde Atención Primaria a consultas externas de Psiquiatría por clínica depresiva e ideación suicida.

Antecedentes somáticos: Artropatía psoriásica b27+ con actividad persistente, hipotiroidismo primario, hepatopatía por metotrexato, intolerancia a FAMEs y corticoides, shock anafiláctico con anti-TNF α (etanercept).
Antecedentes psiquiátricos: Seguimiento en nuestro servicio desde hace 2 años por trastorno adaptativo con síntomas mixtos que requirió tratamiento antidepresivo y ansiolítico, siendo dada de alta tras mejoría clínica. Tratamiento actual: Bupropión 150mg 1-0-0, Trazodona 100mg 0-0-0-1, Lorazepam: si precisa.

Enfermedad Actual: La paciente refiere que desde hace unos meses se encuentra con ánimo bajo y con pensamientos en torno a la muerte de carácter intrusivos. Tras el alta hace 2 años se encontraba psicopatológicamente estable, asegura estar tomando el tratamiento psicofarmacológico adecuadamente, activa laboral y socialmente, con la presencia de los mismos posibles factores estresantes, y que nunca había tenido pensamientos suicidas ni en torno a la muerte.

Aparición subaguda de ideación suicida: ¿etiología psiquiátrica, orgánica o quizás inducida por medicamentos?

Dada la clínica anómala de sintomatología depresiva y la presencia de clínica aguda de ideación suicida se plantea diagnóstico diferencial con posible patología orgánica asociada.

- Analítica completa con hemograma, bioquímica y sistemático de orina de 1 semana previa a dicha consulta con valores normales.
- Cambios recientes de medicación: como único cambio destacable observamos que hace 4 meses se le pautó Apremilast en consultas de Reumatología. Al preguntar a la paciente como le está sentando la nueva medicación relata que al poco tiempo de comenzar con este fármaco fue cuando comenzó a encontrarse con ánimo bajo y progresivamente con pensamientos suicidas.

Exploración psicopatológica: Consciente, orientada. No clínica psicótica. Hipotimia sin ritmo endógeno, anhedonia, sentimientos de desesperanza. Ansiedad reactiva a problemas personales y de salud física. Ideación autolítica egodistónica sin clara planificación ni estructuración. Hiporexia. Sueño conservado con medicación.

Escalas:

- Ítem de conducta suicida de la escala de depresión de Beck: 1 punto sobre 3.
- Ítem sobre conducta suicida de la Escala de valoración de la depresión de Hamilton: 2 puntos sobre 4.

Evolución: se recomienda a Reumatología valorar posibilidad de cambio de tratamiento. En 2 meses la paciente es revalorada. Refiere que acudió a la consulta de Reumatología y le modificaron el tratamiento suspendiendo el Apremilast. Desde entonces comenta que a los pocos días del cambio desaparecieron sus pensamientos suicidas, y que se encuentra anímicamente estable como antes del tratamiento reumatológico.

Consciente, orientada. No clínica psicótica. No alteración mayor del estado de ánimo. Ansiedad reactiva a problemas personales y de salud física. No verbaliza ideación autolítica planificada ni estructurada. Sueño conservado.
Diagnóstico: Trastorno depresivo inducido por medicamento (292.84, Según DSM-5).(7)

Discusión

Apremilast fue autorizado en 01/2015 y se considera un medicamento de Diagnóstico Hospitalario (DH), sujeto a prescripción médica y seguimiento adicional. De acuerdo a la última Legislación Europea sobre farmacovigilancia que entró en vigor en 2012 los fármacos que requieren seguimiento adicional serán identificados con un triángulo negro invertido ▼ en su prospecto (no en el envase ni etiquetado interior) y en la información destinada a los profesionales sanitarios acompañado de la frase explicativa: ▼"Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional". El triángulo negro se utilizará en todos los Estados miembros de la Unión Europea (UE) para identificar a este tipo de fármacos. En el caso de Apremilast requiere de un seguimiento adicional debido a que es un principio activo autorizado por primera vez en la UE. Un medicamento requiere seguimiento adicional generalmente debido a que se dispone de menos información, por ejemplo porque se trata de un medicamento comercializado recientemente o porque la información de la que se dispone sobre su uso a largo plazo es limitada. No significa que el medicamento sea menos seguro.(8)

Una revisión llevada a cabo por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en la que se han evaluado los datos procedentes tanto de los ensayos clínicos como de la experiencia poscomercialización de Apremilast apuntan hacia una asociación causal entre la ideación y la conducta suicida y el uso de este medicamento. En noviembre de 2016 se publicó una nota de seguridad de la Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios (AEMPS) y la EMA dirigida a profesionales sanitarios sobre: Nuevas recomendaciones en relación con el riesgo de ideación y conducta suicida.(9)

Aparición subaguda de ideación suicida ¿etiología psiquiátrica, orgánica o quizás inducida por medicamentos?

Durante los ensayos clínicos y el periodo poscomercialización de Apremilast) se han notificado, de forma poco frecuente (≥1/1000 a ≤1/100 pacientes), casos tanto de ideación como de conducta suicida en pacientes con o sin antecedentes de depresión. También se han notificado casos de suicidio consumado durante el período poscomercialización. En relación con la depresión, tras la comercialización del producto se han notificado varios casos (algunos de ellos graves) de esta reacción adversa al medicamento.

Como recomendaciones a los profesionales sanitarios en esta nota de seguridad se establece que se deberá evaluar cuidadosamente el balance beneficio-riesgo del tratamiento con Apremilast, en pacientes con antecedentes personales de sintomatología psiquiátrica así como en aquellos que estén siendo tratados con otros medicamentos susceptibles de producir síntomas de esta naturaleza. Se recomienda suspender el tratamiento con Apremilast en caso de que los pacientes presenten: síntomas psiquiátricos de nueva aparición o empeoramiento de los preexistentes o ideación o conducta suicida. Además se debe indicar a los pacientes (y a los cuidadores) la necesidad de poner en conocimiento de su médico cualquier cambio en la conducta o en el estado de ánimo así como cualquier tipo de ideación suicida.

En un estudio publicado en 2011 que investigaba la prevalencia de los síntomas de ansiedad y depresión en pacientes con APs se encontró una prevalencia del 29,7% de síntomas de ansiedad y 17,6% de depresión. Además, existía mayor prevalencia en mujeres tanto de ansiedad como de depresión. De acuerdo a los resultados de este estudio hay que tener en cuenta la elevada prevalencia de ansiedad y depresión en pacientes con APs antes de prescribir Apremilast.(10) Se han identificado como factores de riesgo para desarrollar depresión e ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con Apremilast: presentar placas psoriásicas graves, género femenino, antecedentes de depresión/ansiedad y mayor prevalencia en pacientes con APs que con psoriasis.(6)

En el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de Apremilast en el tratamiento de psoriasis cutánea y artritis psoriásica se expone que la falta de datos comparativos directos entre Apremilast y otros tratamientos activos (sistémicos convencionales o biológicos) supone una limitación para poder caracterizar la eficacia relativa de Apremilast frente a las alternativas existentes en la actualidad. El IPT concluye que teniendo en cuenta estas limitaciones la eficacia de Apremilast parece ser más modesta que la de los agentes biológicos actualmente autorizados, por lo que se posiciona como una opción de tratamiento oral en pacientes que no responden a la terapia sistémica convencional, cuando otras alternativas disponibles no sean adecuadas.(11)

Conclusiones

Apremilast es un fármaco que de acuerdo a la normativa vigente sobre farmacovigilancia en la UE se encuentra en seguimiento adicional. En el caso de prescribir medicamentos en seguimiento adicional los profesionales sanitarios deben observar cualquier efecto adverso descrito o no en ficha técnica y realizar una monitorización del mismo. En el año 2016 las Agencias Reguladoras publicaron una nota de seguridad para profesionales sanitarios estableciendo nuevas recomendaciones de uso de Apremilast garantizando de esta manera la seguridad de los pacientes.

El uso de Apremilast en esta paciente se encontraba indicado debido a intolerancias previas a otras alternativas terapéuticas. A la hora de formular un diagnóstico diferencial se debe tener cuenta a los medicamentos como posibles inductores de trastornos depresivos sobre todo si está descrito un inicio/suspensión de tratamiento recientemente. En este caso se ha actuado de acuerdo a las recomendaciones de seguridad formuladas por las Agencias reguladoras suspendiendo Apremilast ante la aparición de ideación suicida.

Aparición subaguda de ideación suicida: ¿etiología psiquiátrica, orgánica o quizás inducida por medicamentos?

Teniendo en cuenta la prevalencia de depresión en pacientes diagnosticados de artritis psoriásica y el modesto perfil de eficacia de Apremilast frente a otras alternativas se debería valorar el beneficio-riesgo a la hora de iniciar un tratamiento. En pacientes con antecedentes de síntomas psiquiátricos que inicien tratamiento debido a que se encuentren contraindicadas otras alternativas terapéuticas se deberá realizar un estrecho seguimiento por parte de Psiquiatría.

Referencias bibliográficas

1. González S, Queiro R, Ballina J. Actualización en la patogenia de la artritis psoriásica. Reumatol Clin. 2012;8(S1):S1–S6.
2. Mease P.J., Menter M.A. Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: Outcome measures and therapies from a dermatological perspective. J Am Acad Dermatol 2006;54:685-704.
3. Menter M.A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. J Am Acad Dermatol 2011; 65:137-74.
4. Tintle SJ., Gottlieb AB. Psoriatic Arthritis for the Dermatologist. Dermatol Clin 33 (2015); 127–148.
5. Ficha técnica de Apremilast. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003746/WC500182627.pdf.
Acceso: 16/01/18.
6. Del Rosso JQ, Kircik L. Oral Apremilast for the treatment of plaque psoriasis. J Clin Aesthet Dermatol. 2016;9(9):43–48.
7. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 5ª Edición. DSM-5. Editorial panamericana; 2014.Tomo 1. p.175.
8. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Farmacovigilancia de productos de uso humano. Medicamentos sujetos a seguimiento adicional. 2013.
Disponible: https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/seguimiento_adicional.pdf Acceso: 02/04/18.
9. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios: ▼Otezla® (apremilast): Nuevas recomendaciones en relación con el riesgo de ideación y conducta suicida. 2016. Disponible: https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2016/DHPC_Otezla_Noviembre_2016_Final.pdf Acceso: 16/01/18.
10. Freirea M, Rodríguez J, Möllerc I, Valcárcel A, Torneroe C, Díaz G. Prevalencia de síntomas de ansiedad y de depresión en pacientes con artritis psoriásica en consultas de reumatología.Reumatol Clin 2011;7:20-6 - Vol. 7 Núm.1.
11. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Apremilast (Otezla®) en psoriasis cutánea y artritis psoriásica. Fecha de publicación: 18 de Diciembre de 2015.
Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-apremilast-Otezla.pdf Acceso: 16/01/18.