¿Es la menopausia un factor de riesgo independiente para la recaída en la esquizofrenia?

Publicado el: 03-11-2022

La menopausia parece ser un factor de riesgo independiente de recaída en mujeres con trastornos del espectro de esquizofrenia, sugiere una nueva investigación.

Los investigadores estudiaron una cohorte de cerca de 62.000 personas con trastornos del espectro de esquizofrenia, estratificando a las personas por sexo y edad y encontraron que a partir de los 45 y 50 años de edad, cuando la transición a la menopausia está en marcha, las mujeres fueron hospitalizadas con mayor frecuencia por psicosis en comparación con los hombres y las mujeres menores de 45 años.

Además el efecto protector de la medicación antipsicótica fue más alto en mujeres menores de 45 años y más bajo en mujeres de 45 años o más, incluso en dosis más altas.

"Las mujeres con esquizofrenia mayores de 45 años son un grupo vulnerable a la recaída, y las dosis más altas de antipsicóticos no son la respuesta", manifestó a *Medscape Noticias Médicas* la autora principal, Dra. Iris Sommer, Ph. D., profesora del Departamento de Neurociencias del *University Medical Center of Groningen*, en Groningen, Países Bajos.

Periodo vulnerable

Existe una asociación entre los niveles de estrógeno y la gravedad de la enfermedad a lo largo de las etapas de la vida de las mujeres con trastornos del espectro de esquizofrenia, con niveles más bajos de estrógeno asociados con la psicosis, por ejemplo, durante las fases estrogénicas bajas del ciclo menstrual, señalaron los investigadores.

"Después de la menopausia los niveles de estrógeno se mantienen bajos, lo que se asocia con un deterioro en el curso clínico, por lo que las mujeres con trastornos del espectro de esquizofrenia tienen necesidades psiquiátricas específicas de sexo que difieren según su etapa de vida", agregaron.

"Los estrógenos inhiben una enzima hepática importante (citocromo P450 [CYP1A2]), que conduce a niveles sanguíneos más altos de varios antipsicóticos como olanzapina y clozapina. Además los estrógenos hacen que el estómago sea menos ácido, lo que facilita la reabsorción del fármaco", añadió la Dra. Sommer.

La especialista agregó: "A menudo he sido testigo de un empeoramiento de los síntomas de la psicosis después de la menopausia. Como investigadora sabía que los estrógenos pueden tener efectos de mejora en la salud del cerebro, especialmente en la esquizofrenia".

La Dra. Sommer y sus colaboradores se sintieron motivados a investigar el tema porque hay una "escasez notable" de datos cuantitativos sobre el "periodo vulnerable que experimentarán todas las mujeres con esquizofrenia".

Datos cuantitativos detallados

Los investigadores buscaron proporcionar "datos cuantitativos detallados sobre los cambios clínicos dependientes de la etapa de la vida que ocurren en mujeres con trastornos del espectro de esquizofrenia, utilizando un diseño intraindividuo para evitar la confusión".

Se basaron en datos de un estudio de cohortes basado en registros a nivel nacional de todos los pacientes hospitalizados con trastornos del espectro de esquizofrenia entre 1972 y 2014 en Finlandia (n = 61.889), con seguimiento desde el 1 de enero de 1996 hasta el 31 de diciembre de 2017.

Las personas se estratificaron según la edad (menores de 45 años y mayores de 45 años), con la misma persona contribuyendo tiempo-persona a ambos grupos de edad. La cohorte también se subdividió en grupos de edad de cinco años, comenzando a los 20 años y terminando a los 69.

La medida de desenlace primario fue la recaída (es decir, la hospitalización debido a psicosis).

Los investigadores se centraron específicamente en las monoterapias, excluyendo los periodos en los que se usaban dos o más antipsicóticos de forma concomitante. También observaron los periodos sin uso de antipsicóticos.

Las monoterapias antipsicóticas se clasificaron en dosis diarias definidas por día:

- < 0,4.
- 0,4 a 0,6.
- 0,6 a 0,9.
- 0,9 a < 1,1.
- 1,1 a < 1,4.
- 1,4 a < 1,6.
- ? 1,6.

Los investigadores limitaron los análisis principales a las cuatro monoterapias antipsicóticas orales utilizadas con mayor frecuencia: clozapina, olanzapina, quetiapina y risperidona.

La marea cambiante

La cohorte estaba formada por más hombres que mujeres (31.104 frente a 30.785, respectivamente), con una edad media de 49,8 (desviación estándar [DE]: 16,6) años en mujeres frente a 43,6 (DE: 14,8) en hombres.

Entre ambos sexos olanzapina fue el antipsicótico más prescrito (aproximadamente una cuarta parte de los pacientes). En las mujeres el siguiente antipsicótico más frecuente fue risperidona,

seguida de quetiapina y clozapina, mientras que en los hombres el segundo antipsicótico más frecuente fue clozapina, seguida de risperidona y quetiapina.

Cuando los investigadores compararon a hombres y mujeres menores de 45 años hubo "pocas diferencias constantes" en las proporciones de hospitalizados por psicosis.

A partir de los 45 años y continuando hasta el grupo de mayor edad (65 a 69 años), una mayor proporción de mujeres fue hospitalizada por psicosis, en comparación con sus pares masculinos (todas $p < 0,00001$).

Grupo de edad (años)	Hombres (%)	Mujeres (%)
45 a 49	34,5	38,5
50 a 54	32,6	36,5
55 a 59	29,0	32,5
60 a 64	26,5	30,1
65 a 69	23,7	29,0

Las mujeres de 45 o más años tenían riesgos significativamente más altos de recaída asociados con el uso de dosis estándar en comparación con los otros grupos:

Grupo de edad (años)	Sexo	Hazard Ratio ajustado (IC 95%)
< 45	Mujeres	0,44 (0,41 a 0,47)
< 45	Hombres	0,46 (0,43 a 0,49)
? 45	Mujeres	0,52 (0,49 a 0,53)
? 45	Hombres	0,48 (0,44 a 0,51)

Cuando los investigadores compararon hombres y mujeres mayores y menores de 45 años, las mujeres menores de 45 años mostraron *hazard ratio* ajustados (HRa) más bajos en dosis entre 0,6 y 0,9 dosis diarias definidas por día, mientras que para dosis > 1,1 dosis diarias definidas por día, las mujeres de 45 años o más mostraron *hazard ratio* ajustados "notablemente más altos", en comparación con las mujeres menores de 45 años y los hombres de 45 años o más, con una diferencia que aumentó con el aumento de la dosis.

En las mujeres la eficacia de los antipsicóticos disminuyó en estas dosis diarias definidas por día:

Antipsicótico Dosis diarias definidas por día

Clozapina > 0,6

Olanzapina > 1,4

Quetiapina 0,9 a 1,1

Risperidona 0,6 a 0,9

"Demostramos que la monoterapia antipsicótica es más efectiva para prevenir la recaída en mujeres menores de 45 años, en comparación con mujeres mayores de esa edad y también en comparación con hombres de todas las edades", señalaron los autores. Pero después de los 45 años "la marea parece cambiar para las mujeres", en comparación con las mujeres más jóvenes y los hombres del mismo grupo de edad.

Una de varias limitaciones del estudio fue el uso de la edad como una estimación del estado menopáusico, señalan.

No solo aumente la dosis

En un comentario para *Medscape Noticias Médicas*, la Dra. Mary Seeman, profesora emérita del Departamento de Psiquiatría de la *University of Toronto*, en Toronto, Canadá, señaló que el estudio corrobora los hallazgos de su grupo con respecto al efecto de la menopausia en la respuesta a los antipsicóticos.

"Cuando la eficacia de las dosis antipsicóticas previamente efectivas disminuye en la menopausia, aumentar la dosis no es el tratamiento de elección porque aumenta el riesgo de aumento de peso y eventos cardiovasculares y cerebrovasculares", destacó la Dra. Seeman, que no participó en la investigación actual.

"Cambiar a un antipsicótico que se vea menos afectado por la pérdida de estrógeno podría funcionar mejor y amisulprida y aripiprazol funcionan bien después de la menopausia", destacó.

Las intervenciones adicionales pueden incluir el cambio a un antipsicótico de depósito o de parche cutáneo que "evite el metabolismo de primer paso", agregando hormonas de reemplazo o un modulador selectivo de los receptores de estrógenos o incluir fitoestrógenos (bioidénticos) en la dieta.

"El estudio genera recomendaciones de investigación, incluida la comparación de la eficacia de diferentes antipsicóticos en mujeres posmenopáusicas con trastornos del espectro de esquizofrenia, el reclutamiento de mujeres con premenopausia y posmenopausia en ensayos de fármacos antipsicóticos y la estratificación por estado hormonal al analizar los resultados de los ensayos de antipsicóticos", concluyó la Dra. Seeman.

Fuente: <https://netsaluti.com>