



## El Rol de los Estrógenos en el Tratamiento de la Esquizofrenia

**Dra. Xenia Regalado\***

**Dr. Mario Mendoza\*\***

\*Médico Residente de Segundo año, Postgrado de Psiquiatría, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

\*\* Presidente de la Sociedad de Psiquiatría Psicósomática y Psiquiatría de Enlace. Docente del Postgrado de Psiquiatría de Honduras y Médico Psiquiatra Asistencial del Hospital Psiquiátrico Dr. Mario Mendoza.

**Resumen:** La fisiopatología de la esquizofrenia a través de los tiempos ha supuesto una influencia estrogénica en la aparición, curso, pronóstico y respuesta al tratamiento de dicha enfermedad en la mujer. En esta revisión se exploró la relación entre la actividad estrogénica sobre el cerebro y la fisiopatología de la esquizofrenia. La revisión reveló datos que apoyan la hipótesis de que los estrógenos juegan un papel importante en el curso de la enfermedad esquizofrénica, especialmente en la mujer quien muestra una exacerbación sintomática en los períodos de variación estrogénica como lo son la menopausia y el período postparto. Por otra parte los ensayos clínicos de tratamiento coadyuvante con estrógenos han mostrado que éstos son terapéuticamente superiores a los placebos, produciéndose mejoría no solo en la sintomatología de la enfermedad sino también en la cognición, el funcionamiento global y la respuesta al tratamiento con agentes antipsicóticos, e incluso con poco o ningún efecto secundario cuando son usados en pacientes del sexo masculino. Se necesita más investigación en este campo, con metodología que nos de datos que sean de mayor confianza.

**Palabras Claves:** esquizofrenia; actividad estrogénica; estrógenos;

**Abstract:** The pathophysiologic understanding of schizophrenia has presumed for a very long time an estrogenic influence on the onset, course, prognosis and response to treatment in this disease in woman. This review explored the relationship between the actions of estrogens in the brain and the physiopathology of schizophrenia. In reviewing appropriate scientific information we found data indicating that estrogens play an important role in the course of the schizophrenic disease, especially in women in whom the symptoms appear or increase during periods of estrogen variation such as the menopause and postpartum. In clinical trials, adjuvant treatment with estrogen has been shown to be superior compared with placebo, improving not only the symptoms of the disease but also cognition, global functioning, and response to treatment with antipsychotic agents; moreover, the adjuvant use of estrogen shows few or no side effects when used in male patients. Further research is needed in this field using methodologies that produce more reliable data.

**Keywords:** schizophrenia; estrogenic activity; estrogens;

### Introducción

La teoría de que muchas enfermedades psiquiátricas, particularmente la esquizofrenia, puedan tener un componente etiológico hormonal ha ganado popularidad y el soporte de la evidencia científica.

Emil Kraepelin (1856-1926), psiquiatra alemán, fue el primer investigador que relacionó el desbalance en las hormonas sexuales con la etiología de la así entonces llamada demencia precoz, y

desde entonces se ha documentado casos de disfunción hormonal en pacientes con psicosis. El estrógeno en particular ha sido substancialmente investigado como un potencial mediador del malfuncionamiento cerebral en la esquizofrenia<sup>1</sup>.

### Hipótesis de la Protección Por Los Estrógenos

En estudios recientes se ha observado que la incidencia de esquizofrenia en hombres es

aproximadamente 1.5 veces la de las mujeres<sup>2</sup>.

Ha sido mostrado que hombres y mujeres difieren tanto en la edad de inicio como en el curso de la enfermedad. Las mujeres presentan una mayor edad al momento de inicio de los síntomas en comparación a los hombres, con una diferencia de 4 años en la edad. Se ha mostrado que las mujeres son más vulnerables a las crisis psicóticas en los momentos de supresión de estrógenos, por ejemplo inmediatamente después del parto y en la menopausia, y que antes de la menopausia el curso de la enfermedad tiende a ser más benigno que en los hombres de esa misma edad, mostrando las mujeres niveles menos severos de psicopatología e invalidez, y más altos niveles de insight, funcionamiento y respuesta al tratamiento antipsicótico<sup>3</sup>.

En el caso de la mujer, cuando la enfermedad se inicia después de los 45 años de edad, ello se asocia con sintomatología más grave y con necesidad de dosis más altas de agentes antipsicóticos para inducir una respuesta terapéutica.

Este curso particular de la esquizofrenia en la mujer se correlaciona con una insuficiencia en los niveles de estrógenos después de la menopausia, siendo entonces seguro asumir una acción protectora de esta hormona reproductiva contra la psicosis hasta ese momento de la vida. Esta es la base de la así llamada "hipótesis de la protección por estrógenos"<sup>4-6</sup>.

### **Hipoestrogenismo y Esquizofrenia**

La hipótesis de que el hipoestrogenismo aumenta el riesgo de desarrollo de esquizofrenia fue introducida a principios del siglo XX cuando otro psiquiatra alemán, Ernst Kretschmer (1888-1964), observó signos de hipofunción gonadal e hipoestrogenismo crónico en pacientes femeninas con esquizofrenia.

En estudios más recientes se ha confirmado esta teoría de disfunción gonadal en mujeres con esquizofrenia, encontrándose irregularidades menstruales, anovulación, infertilidad, signos de hiperandrogenismo y niveles séricos disminuidos de estradiol, progesterona, hormona foliculo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH)<sup>7</sup>.

Estos hallazgos han sido extendidos a los hombres observando no sólo una disminución del estradiol circulante en pacientes psicóticos agudos comparados con controles, sino que también una correlación inversa entre los niveles de estrógenos y la presencia de síntomas negativos<sup>8</sup>.

### **Estrógenos y Neuroprotección**

Es todavía controversial si el uso de estrógenos está indicado o no en el tratamiento de trastornos como la Depresión, la Enfermedad de Alzheimer y la Esquizofrenia, y su uso clínico está limitado por el riesgo de Cáncer de Mama, Enfermedad

### Cardiovascular y Evento Cerebrovascular<sup>9</sup>.

Se han encontrado numerosas anomalías anatómicas en los cerebros de pacientes esquizofrénicos: disminución del volumen de las materias gris y blanca en múltiples áreas cerebrales, dilatación ventricular, anomalías en el lóbulo temporal medial, la corteza prefrontal y el cerebelo.

También se ha hallado anomalías en la citoestructura neuronal: disminución del volumen neuronal, organización sináptica irregular, neuronas ectópicas y expresión disminuida de factores neurotrópicos<sup>10</sup>.

Investigaciones in vivo e in vitro han confirmado que los compuestos estrogénicos pueden proteger las células cerebrales contra el daño por excito-toxicidad, estrés oxidativo, inflamación, isquemia y apoptosis. Pueden además promover neurogénesis, angiogénesis, incremento de la densidad sináptica, plasticidad y conectividad neuronales, brote axonal, remielinización y expresión de factores neurotrópicos<sup>11</sup>.

Las propiedades psicoprotectoras de los estrógenos pueden originarse en su acción defensora e intensificadora de la función del sistema mitocondrial, ya que es la mitocondria la pieza celular responsable de la regulación de la viabilidad y la muerte neuronal, y bien podría estar defectuosa en los cerebros de individuos con esquizofrenia<sup>12-13</sup>.

Los estrógenos influyen en el desarrollo y envejecimiento de las regiones cerebrales que son cruciales para las funciones cognitivas más altas como la memoria. En un estudio con ratas se demostró que los estrógenos aumentan el número de sinapsis y la densidad de las espinas dendríticas en el hipocampo<sup>14</sup>.

Otros estudios han demostrado que los estrógenos inducen un aumento en la densidad de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) en neuronas del hipocampo en ratas, las mismas regiones en las que se encontró un aumento en las espinas dendríticas, sugiriendo que estas nuevas espinas inducidas por estrógenos son excitatorias<sup>15-16</sup>.

Su relación con la disminución de los déficits cognitivos asociados con la edad y otras enfermedades, puede deberse también a la acción moduladora de los estrógenos sobre el sistema colinérgico en el hipocampo y la neocorteza. En ratas los estrógenos disminuyen los déficits cognitivos relacionados con el envejecimiento mientras que la ooforectomía disminuye la recaptación colinérgica y la actividad de la colina-acetiltransferasa en el hipocampo y la corteza frontal<sup>17</sup>. Se ha reportado que la respuesta colinérgica es mayor en mujeres que han recibido terapia de reemplazo con estrógenos<sup>18</sup>.

En otro estudio no se encontró diferencias significativas entre los grupos en la densidad del transportador de las vesículas de acetilcolina localizadas en las

terminales presinápticas, sin embargo en el mismo estudio se reportó una relación significativa entre la duración de la terapia de remplazo con estrógenos y las concentraciones sinápticas en las áreas corticales frontal, temporal y parietal. Este importante hallazgo provee evidencia de que los estrógenos pueden influir en la supervivencia y plasticidad de las células colinérgicas<sup>19</sup>.

Todos estos hallazgos sugieren que en mujeres mayores postmenopáusicas el estrógeno puede estar involucrado en el mantenimiento normal y la regulación fisiológica de las proyecciones colinérgicas y que la terapia de remplazo con estrógenos pueden mejorar el estado funcional de dichas proyecciones.

### **Estrógenos Y Neurotransmisores Implicados En La Esquizofrenia**

Se ha encontrado que el estradiol interactúa significativamente con el sistema dopaminérgico, serotoninérgico y glutamatérgico, otorgándole a aquél propiedades similares a los antipsicóticos atípicos.

Los efectos de los estrógenos en el sistema dopaminérgico son complicados y aun no son muy bien entendidos. Diferentes estudios reportan extensas variaciones en la dirección, extensión y especificidad de las interacciones entre la dopamina y los estrógenos.

Múltiples estudios en ratas ooforectomizadas muestran que el tratamiento con estrógenos provoca

un aumento en la densidad de receptores de dopamina D2 en el cuerpo estriado. Se ha planteado la hipótesis de que esto podría ser una respuesta compensatoria a una reducción inducida por los estrógenos en los niveles de Dopamina, posiblemente a través de la acción aumentada del transportador de Dopamina (DAT)<sup>20</sup>.

Un estudio reciente demostró que estas ratas ooforectomizadas tenían niveles del transportador de dopamina considerablemente bajos en el núcleo acumbens en comparación con ratas normales. La cantidad de este transportador aumentaba luego significativamente siguiendo al tratamiento crónico con estradiol<sup>21</sup>.

Varios estudios han iluminado también la relación entre los estrógenos y el sistema serotoninérgico. La amígdala recibe proyecciones 5-HT del núcleo del rafe, y el receptor estrogénico está abundantemente expresado en la amígdala.

En ratas, la densidad de los receptores de serotonina 5-HT2A aumenta durante la etapa proestrogénica en el área frontal y la corteza del cíngulo<sup>22</sup>. Por tanto, el estrógeno puede modular la densidad del receptor 5-HT2A y esto puede ser de relevancia para la acción de los antidepresivos y los antipsicóticos atípicos<sup>23</sup>.

Los estrógenos también aumentan los niveles de triptófano hidroxilasa y disminuyen la actividad de la

monoamino oxidasa en el cerebro de ratas. Lo que significa que puede tanto promover la síntesis de 5-HT como disminuir su catabolismo<sup>24, 25</sup>.

La neurotransmisión glutamatérgica disminuida también ha sido implicada en la patofisiología de la esquizofrenia debido a la observación de que los antagonistas del receptor NMDA de glutamato, como la fenciclidina, inducen un estado psicomimético en animales y humanos. El estradiol es conocido por regular positivamente los receptores NMDA, cambiando la configuración de su subunidad, y aumentando la unión de sus agonistas en el cerebro de ratas, lo que podría ayudar a revertir la hipoactividad glutamatérgica en la esquizofrenia<sup>26</sup>.

### **Estrógenos Como Tratamiento En La Esquizofrenia**

Por lo arriba expuesto no es sorprendente que el estrógeno pueda ser visto como un agente terapéutico para la esquizofrenia.

En este sentido dos estudios recientes(2005 y 2007), sin embargo, concluyeron que la terapia coadyuvante con estrógenos no era más ventajosa que el placebo en el tratamiento para esquizofrenia<sup>27,28</sup>.

En un estudio aleatorio con 102 mujeres diagnosticadas con psicosis, el tratamiento con 100ug por día de estradiol transdérmico por 28 días llevó a una mejoría en el puntaje total de la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS), en los síntomas

positivos, psicopatología general y cognición en comparación con los controles que solo recibieron tratamiento antipsicótico<sup>29</sup>.

En un estudio aleatorio de dos semanas de duración se trató a 53 hombres, ya sea con 2mg de valerato de estradiol o placebo. El grupo de estradiol mostró mejoría significativamente más rápida en la psicopatología ( $p < 0.05$ ) en comparación con el grupo placebo, sin diferencia en efectos secundarios, indicando que los estrógenos pueden ser un tratamiento viable en hombres y mujeres<sup>30</sup>.

Usall et al encontraron una mejoría significativa en el grupo tratado, en comparación con el grupo placebo, en la escala PANSS en mujeres postmenopáusicas en tratamiento adjunto con raloxifeno, un modulador de los receptores de estrógenos ( $P < 0.05$ )<sup>31</sup>.

### **Conclusiones**

Hay evidencia epidemiológica que sugiere que el curso de la enfermedad en la esquizofrenia en las mujeres está condicionado por los estrógenos.

Existe una vulnerabilidad para el desarrollo de esquizofrenia o para un empeoramiento de los síntomas y mala respuesta al tratamiento en los períodos en los que hay disminución en los niveles de estrógenos, como la menopausia y los períodos postparto.

Resultados de las intervenciones clínicas de estudios de investigación han demostrado que al adjuntar el

uso de estrógenos a la terapia con antipsicóticos hay una mejoría más rápida y evidente en la psicopatología general, en la respuesta al tratamiento y en las funciones cognitivas, en comparación con los controles placebo.

El uso de terapia con estrógenos en hombres no ha mostrado ser perjudicial en cuando a aumento en los efectos secundarios, pudiéndose considerar una opción terapéutica para la esquizofrenia en ambos sexos.

Es necesario realizar más estudios con el uso de estrógenos para el tratamiento de la esquizofrenia tanto en hombres como en mujeres, utilizando muestras más grandes y una metodología que nos permita obtener un mayor banco de datos para el uso clínico de una manera efectiva y segura.

### Bibliografía

1. Hayes E, Et Al. The role of estrogen and other hormones in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research And Treatment*. 2012; Doi:10.1155/2012/540273.
2. J. Mcgrath, S. Saha, D. Chant, J. Welham, "Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, And Mortality," *Epidemiologic Reviews*, Vol. 30, No. 1, Pp. 67–76, 2008.
3. K. M. Abel, R. Drake, and J. M. Goldstein, "Sex Differences In Schizophrenia," *International Review of Psychiatry*, Vol. 22, No.5, Pp. 417–428, 2010
4. Riecher-Rossler, "Oestrogen Effects In Schizophrenia And Their Potential Therapeutic Implications—Review," *Archives*

Of Women's Mental Health, Vol. 5, No. 3, Pp. 111–118, 2002.

5. Angermeyer Mc. Gender Difference In Age Of Onset Of Schizophrenia: An overview. *European Archive Of Psychiatry And Neurological Sciences*.1988; 237:351-64

6. Hafner H, Van Der Heiden W. *Epidemiology Of Schizophrenia*. Canadian Journal Of Psychiatry - Revue Canadienne De Psychiatrie 1997;42(2):139-51

7. Riecher-Rossler And J. Kulkarni, "Estrogens and Gonadal Function In Schizophrenia and Related Psychoses," *Current Topics In Behavioral Neurosciences*, Vol. 8, Pp. 155–171, 2011.

8. Y. Kaneda And T. Ohmori, "Relation Between Estradiol And Negative Symptoms In Men With Schizophrenia," *Journal Of Neuropsychiatry And Clinical Neurosciences*, Vol. 17, No. 2, Pp. 239–242, 2005.

9. Writing Group for the Women's Health Initiative. Risks and Benefits Of Oestrogen Plus Progesterin In Healthy Postmenopausal Women. *JAMA* 2002; 288:321–33.

10. L. A. Flashman and M. F. Green, "Review Of Cognition and Brain Structure In Schizophrenia: Profiles, Longitudinal Course, And Effects Of Treatment," *Psychiatric Clinics Of North America*, Vol. 27, No. 1, Pp. 1–18, 2004.

11. M. A. Arevalo, M. Santos-Galindo, N. Lagunas, I. Azcoitia, and L. M. Garcia-Segura, "Selective Estrogen Receptor Modulators As Brain Therapeutic Agents," *Journal Of Molecular Endocrinology*, Vol. 46, No. 1, Pp. R1–R9, 2011.

12. J. W. Simpkins, K. D. Yi, S. H. Yang, And J. A. Dykens, "Mitochondrial Mechanisms Of Estrogen Neuroprotection," *Biochimica Et Biophysica Acta*, Vol. 1800, No. 10, Pp. 1113–1120, 2010.

13. G. T. Rezin, G. Amboni, A. I. Zugno, J. Quevedo, And E. L. Streck, "Mitochondrial Dysfunction And Psychiatric Disorders,"

# POSTGRADO DE PSIQUIATRIA

## REVISTA HONDUREÑA DEL POSTGRADO DE PSIQUIATRIA

- Neurochemical Research, Vol. 34, No. 6, Pp. 1021–1029, 2009.
14. Gould E, Woolley Cs, Frankfurt M, Et Al. Gonadal Steroids Regulate Dendritic Spine Density In Hippocampal Pyramidal Cells In Adulthood. *J Neurosci* 1990; 10:1286–91.
15. Gazzaley Ah, Weiland Ng, McEwen BS, Et Al. Differential Regulations of Nmdar1 Mrna and Protein By Estradiol In The Rat Hippocampus. *J Neurosci* 1996; 16:6830–8.
16. Woolley Cs, Weiland Ng, McEwen Bs, Et Al. Estradiol Increases the Sensitivity Of Hippocampal Ca1 Pyramidal Cells To NMDA Receptor-Mediated Synaptic Input: Correlation With Dendritic Spine Density. *J Neurosci* 1997; 17:1848–59
17. Gibbs Rb, Burke Am, Johnson Da. Estrogen Replacement Attenuates Effects Of Scopolamine And Lorazepam On Memory Acquisition And Retention. *Hormones Behav* 1998; 34:112–25
18. Van Amelsvoort T, Murphy Dgm, Robertson D, Et Al. Effects Of Long-Term Estrogen Replacement Therapy On Growth Hormone Response To Pyridostigmine In Healthy Postmenopausal Women. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:101–12.
19. Smith Yr, Minoshima S, Kuhl De, Et Al. Effects Of Long-Term Hormone Therapy On Cholinergic Synaptic Concentrations In Healthy Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:679–84.
20. Sanchez Mg, Bourque M, Morissette M, Di Paolo T. Steroids-Dopamine Interactions In The Pathophysiology And Treatment Of CNS Disorders. *CNS Neurosci Ther* 2010; 16:E43–E71
21. Chavez C, Hollaus M, Scarr E, Et Al. The Effect of Estrogen on Dopamine And Serotonin Receptor and Transporter Levels In The Brain: an Autoradiography Study. *Brain Res* 2010; 1321:51–59.
22. Hall Jm, Couse Jf, Korach Ks. The Multifaceted Mechanisms Of Estradiol And Estrogen Receptor Signaling. *J Biol Chem* 2001; 276:36869–72.
23. Sumner Be, Fink G. The Density Of 5-Hydroxytryptamine2a Receptors In Forebrain Is Increased At Pro-Oestrus In Intact Female Rats. *Neurosci Lett* 1997; 234:7–10.
24. Pecins-Thompson M, Brown Na, Kohama Sg, Et Al. Ovarian Steroid Regulation Of Tryptophan Hydroxylase Mrna Expression In Rhesus Macaques. *J Neurosci* 1996; 16:7021-9.
25. S. Lokuge, B. N. Frey, J.A. Foster, C. N. Soares, and m. Steiner, "The Rapid Effects Of Estrogen: A Mini-Review," *Behavioural Pharmacology*, Vol. 21, No. 5-6, Pp. 465–472, 2010.
26. V. Bubenikova-Valesova, J. Horacek, M. Vrajova, And C. Hoschl, "Models Of Schizophrenia In Humans and Animals Based On Inhibition Of NMDA Receptors," *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Vol. 32, No. 5, Pp. 1014–1023, 2008.
27. W. L. Chua, S. A. De Izquierdo, J. Kulkarni, and A. Mortimer, "Estrogen For Schizophrenia," *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, No. 4, Article Id Cd004719, 2005.
28. A. M. Mortimer, "Relationship between Estrogen and Schizophrenia," *Expert Review of Neurotherapeutics*, Vol. 7, No. 1, Pp. 45–55, 2007.
29. J. Kulkarni, A. De Castella, P. B. Fitzgerald Et Al., "Estrogen In Severe Mental Illness: A Potential New Treatment Approach," *Archives Of General Psychiatry*, 2008; Vol. 65, No. 8, Pp. 955–960
30. J. Kulkarni, A. De Castella, B. Headey Et Al., "Estrogens and Men with Schizophrenia: Is There A Case For Adjunctive Therapy?" *Schizophrenia Research*, Vol. 125, No. 2-3, Pp. 278–283, 2011
31. J. Usall, E. Huerta-Ramos, R. Iniesta Et Al., "Raloxifene as an Adjunctive Treatment for Postmenopausal Women with Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized, Placebo controlled Trial," *Journal Of Clinical Psychiatry*. 2011:Vol. 72, No. 11, Pp. 1552–1557.