

DIFERENCIAS DE GENERO EN LOS EFECTOS DEL HALOPERIDOL Y OTROS NEUROLEPTICOS

M. C. Arenas, Andrés Parra* y Vicente. M. Simón*

Universidad de Málaga. *Universitat de València

Se revisa la literatura reciente sobre las diferencias de género en el efecto de los neurolépticos, especialmente el haloperidol. Los datos procedentes, tanto de estudios clínicos como de la experimentación animal, demuestran que algunos efectos de los antipsicóticos, especialmente del haloperidol, son sexualmente dimórficos. Las mujeres esquizofrénicas premenopáusicas manifiestan una mejor respuesta terapéutica que los hombres al tratamiento con neurolépticos y tras la menopausia tienden a presentar más efectos extrapiramidales que los varones. Los estudios experimentales con animales presentan resultados contradictorios; apareciendo los machos o las hembras como los más afectados dependiendo del tipo concreto de conducta considerada. Sobre los posibles mecanismos de estas diferencias de género en la respuesta a los neurolépticos se señala el supuesto papel protector de los estrógenos sobre el sistema dopaminérgico, aunque el mecanismo molecular implicado todavía no ha sido descrito.

Gender differences in the effects of haloperidol and other neuroleptics. A review of the literature on gender differences in the effects of neuroleptics, mainly focused on haloperidol, is presented. Reports both, from clinical studies and from animal experiments, show that some effects of neuroleptic drugs are sexually dimorphic. Premenopausal schizophrenic women show a better therapeutic response than men to neuroleptics and after the menopause they present more pronounced extrapyramidal symptoms than men. Animal studies show contradictory results, appearing males or females more affected depending on the type of behavior considered. In order to explain these gender differences a protective role of estrogens on the dopaminergic system has been proposed, although the precise molecular mechanisms implicated have not been yet described.

Cada vez más autores manifiestan que el género del paciente es una variable importante a la hora de elegir el tratamiento farmacológico más efectivo para cada enfermo psiquiátrico (Dawkins y Potter, 1991; Yonkers, Kando, Cole y Blumenthal, 1992; Dawkins, Rudorfer, y Pot-

ter, 1993). Diversos estudios en la clínica han puesto de manifiesto diferencias de género, tanto en el efecto terapéutico de los psicotropos (Goldberg, Schooler, Davidson y Kayce, 1966; Halbreich, Asnis, Goldstein, Nathan, Zander y Herne, 1984; Seeman, 1986; Yonkers et al., 1992), como en la incidencia de los efectos secundarios de los mismos (Ayd y Baltimore, 1961; Swett, 1975; Smith, Oswald, Kucharski y Waterman, 1978; Seeman, 1986; Miller y Jankovic, 1990).

Correspondencia: V. M. Simón
Área de Psicobiología
Facultad de Psicología
Universitat de València. Spain

Sin embargo, los estudios experimentales con psicofármacos siguen realizándose en su mayor parte con animales del género masculino, a pesar, incluso, de que la prevalencia de un gran número de trastornos psiquiátricos es mayor en las mujeres.

Este trabajo tiene como objetivo, revisar aquellos estudios que han recogido diferencias de género en los efectos de los neurolépticos, ya que son estos psicofármacos los que en mayor medida han mostrado dichas diferencias, especialmente, el haloperidol. En primer lugar, exponemos las diferencias de género observadas en la clínica para poder compararlas con las encontradas en la experimentación animal. Se consideran asimismo los posibles mecanismos responsables.

Diferencias de género en sujetos humanos

Efecto terapéutico

Goldberg et al. (1966) realizaron una revisión de estudios en los que se comparaban la respuesta al tratamiento farmacológico en esquizofrénicos de ambos géneros. Observaron que los resultados de los distintos trabajos eran contradictorios. Mientras unos encontraban que los hombres presentaban mejores respuestas al tratamiento que las mujeres, otros mostraban la tendencia opuesta. Al analizar los factores responsables de estas discrepancias, no pudieron concluir nada por falta de información. Así que el propio Goldberg, junto con sus colaboradores (1966), examinaron las diferencias de género en la mejoría de pacientes esquizofrénicos con brotes agudos de la enfermedad y de nueva admisión. Su tratamiento farmacológico consistió en la administración de fenotiacinas (clorpromacina, flufenacina o tioridacina) o placebo durante 6 sema-

nas. Los resultados mostraron que las mujeres mejoraban más que los hombres (ligera pero significativamente) en respuesta al tratamiento farmacológico, encontrándose la tendencia opuesta tras la administración del placebo.

Otros trabajos también resaltan que los neurolépticos inducen mayores cambios terapéuticos favorables en las mujeres que en los hombres. Pero las diferencias en los procedimientos de evaluación y criterios de diagnóstico, la edad, la duración de la enfermedad, los fármacos recibidos y otras importantes variables, contribuyen a dificultar el logro de una conclusión sobre los datos recogidos (Halbreich et al., 1984).

Más recientemente, Seeman (1986) y Yonkers et al. (1992), al examinar las diferencias de género en los efectos de los antipsicóticos descritas hasta ese momento en la literatura, destacaron la importancia de la variable edad en las mujeres. Los estudios revisados mostraron que las mujeres esquizofrénicas premenopáusicas (con menos de 40 años) mejoraban con dosis más bajas de neurolépticos que los hombres al inicio del tratamiento. A edades equivalentes, las mujeres necesitaban dosis de mantenimiento menores que los hombres. Y alcanzada la menopausia, esta característica femenina tendía a desaparecer. Por tanto, según lo descrito en la literatura, la necesidad de dosis menores en las mujeres premenopáusicas en comparación con hombres de edad similar depende de sus niveles hormonales, ya que esta diferencia no se observa tras la menopausia.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios más frecuentes en el tratamiento con neurolépticos son los efectos extrapiramidales. En general, parecen ser las mujeres las que padecen en mayor medida dichos efectos extrapi-

ramidales tras el tratamiento con antipsicóticos. Sin embargo, algunos de estos efectos secundarios, como la discinesia y la distonía, tienen una incidencia mayor en los hombres que en las mujeres (Ayd y Baltimore, 1961; Swett, 1975).

No obstante, no todos los estudios han obtenido diferencias de género en el riesgo de padecer los efectos secundarios motores del tratamiento con neurolépticos. La presencia o ausencia de tales diferencias también depende de la edad de los sujetos incluidos en la muestra.

Así, Smith et al. (1978), al estudiar la influencia de la edad y el género en la prevalencia de la discinesia tardía, observaron que las mujeres muestran un incremento lineal de este trastorno con la edad, mientras que los hombres presentan una relación curvilínea. A partir de los 70 años, las mujeres padecen en mayor número la discinesia tardía, mientras que en los hombres el riesgo disminuye con el paso del tiempo. Teniendo en cuenta sus datos, revisaron los trabajos previos y comprobaron que aquellos que habían recogido una muestra de edad avanzada observaban diferencias de género, mientras que los que habían utilizado sujetos más jóvenes, no las detectaban.

En trabajos posteriores, también las mujeres postmenopáusicas se muestran más vulnerables a padecer trastornos motores (como la discinesia tardía, parkinsonismo y akatisia) tras el tratamiento con neurolépticos que los hombres de la misma edad (Seeman, 1986; Miller y Jankovic, 1990). Mientras que en los grupos más jóvenes, la prevalencia de la discinesia tardía es aproximadamente equivalente en hombres y mujeres (Seeman, 1986).

De nuevo, los datos parecen destacar el papel de los niveles hormonales femeninos. Así, el riesgo de padecer efectos secundarios se incrementa en la mujer esquizofrénica cuando los niveles

de sus hormonas femeninas decrecen, mientras que en el hombre disminuyen cuando sus niveles de hormonas femeninas aumentan.

Estudios experimentales con animales

En los estudios con animales experimentales, también aparecen diferencias de género en la respuesta a los neurolépticos y es el haloperidol, entre todos ellos, el más estudiado y el que en mayor medida y con mayor consistencia las ha presentado. En esta revisión nos centraremos únicamente en las diferencias de género recogidas en los efectos del haloperidol.

Dichas diferencias, aunque suficientes para llamar nuestra atención, no son demasiado numerosas, ya que el número de trabajos donde se observan los efectos de los fármacos sobre ambos géneros es reducido. Ello se debe, principalmente, a la tendencia a realizar los estudios con sujetos del género masculino, a fin de evitar las variaciones cíclicas en los niveles de activación que experimentan las hembras como consecuencia de las oscilaciones hormonales (Halbreich et al., 1984; Beninger, 1989).

Por otro lado, las diferencias de género encontradas hacen referencia a distintos efectos del haloperidol, tanto fisiológicos como conductuales. A continuación vamos a exponer cuales son esas diferencias, separando entre distintos tipos de efectos.

Efectos fisiológicos

El tratamiento crónico con haloperidol afecta al peso corporal de los animales. La dirección de la alteración del peso es dependiente del género: las hembras tienden a ganarlo, mientras que los machos tienden a perderlo. Así, se ha observado que tras 21 días de tratamiento diario con haloperidol, la administración i.p. de 0.5

Tabla 1
Estudios experimentales donde se observan diferencias de género en los efectos del haloperidol

| Autores | Año | Sujetos | Tratamiento | Efecto del haloperidol | Dosis | Diferencias |
|--------------------|-----------|-----------------|-------------|---|-------------------|-----------------------|
| Babista y cols. | 1987 | ratas Wistar | 21 días | Alteración del peso | 0.5 mg/kg/día | = machos ↑ hembras |
| | | | | | 5.0 mg/kg/día | ↓ machos ↑ hembras |
| Rupniak y cols. | 1986 | ratas Wistar | un año | Alteración del peso | 1.4-1.6 mg/kg/día | ↓ machos |
| De la Cruz y cols. | 1987 | ratas Long-Evan | agudo | Alteración de la temperatura corporal | 5 mg/kg | = machos ↓ hembras |
| Campbell y cols. | 1988 | ratas Long-Evan | agudo | ED50 de catalepsia | 0.03-10.0 mg/kg | machos > hembras |
| Navarro y cols. | 1993 | ratones OF.1 | agudo | Catalepsia | 0.75 mg/kg | hembras > machos |
| Dalton y cols. | 1986 | ratas Wistar | agudo | Incremento en la administración de cocaína | 0.1 mg/kg | hembras > machos |
| Van Hest y cols. | 1988 | ratas | agudo | Inhibición de la respuesta condicionada mediante un DRL | 0.01-0.5 mg/kg | machos > hembras |
| Arenas y cols. | 1993 | ratones OF.1 | agudo | Inhibición de la respuesta evitación activa | 0.25 mg/kg | machos > hembras |
| Arenas y cols. | en prensa | ratones OF.1 | 5 días | Inhibición de la respuesta de evitación activa | 0.075 mg/kg/día | machos > hembras |

mg/kg no cambió el peso de las ratas Wistar machos mientras que aumentó el de las hembras, de igual forma que una dosis mayor (5.0 mg/kg) siguió aumentando el peso de las hembras y disminuyó el de los machos (Baptista, Parada y Hernández, 1987).

Una administración oral de haloperidol durante un año (1.4-1.6 mg/kg/día) disminuyó también el peso de las ratas Wistar machos en comparación con el de las ratas control (Rupniak, Mann, Hall, Fleminger, Kilpatrick, Jenner y Marsden, 1986). Una posible explicación de los hechos sería que los niveles altos de prolactina debidos al fármaco, induzcan cambios metabólicos y conductuales que incrementan el depósito de grasas y la ganancia de peso en las hembras, pero no en los machos. Otra hipótesis que apuntan los autores relaciona la ganancia de

peso con el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2. Pero ninguna de las hipótesis planteadas explicaría la pérdida de peso de los machos.

Por otro lado, la administración aguda de haloperidol (5 mg/kg) a ratas Long Evans de ambos géneros, produjo en las hembras una hipotermia de aproximadamente de 3 °C a los 90 min de su administración mientras que la temperatura corporal de los machos no se vio alterada (De la Cruz, Pellis y Pellis, 1987). Estas diferencias no pueden explicarse por la inmovilidad provocada por el fármaco, ya que no se observaron diferencias significativas de inmovilidad entre ambos géneros.

Efectos extrapiramidales

Campbell, Baldessarini y Cremens, (1988) determinaron las dosis DE_{50} nece-

sarias para producir catalepsia con el haloperidol en distintas cepas. Los resultados pusieron de manifiesto que las diferencias más claras entre cepas eran más aparentes en las hembras que en los machos, apareciendo las mayores diferencias en la raza Long-Evans, donde la DE_{50} para las hembras fue menor que para los machos. También las hembras de ratones OF.1, tras la administración aguda de haloperidol (0.75 mg/kg), mostraron mayor catalepsia que los machos (Navarro, Vera, Puigcerver y Martín-Lopez, 1993).

Parece ser que cuando evaluamos los efectos extrapiramidales del haloperidol en roedores, son las hembras las que se muestran más sensibles a los efectos del haloperidol. Estas diferencias siguen la misma tendencia que las encontradas en seres humanos de edad avanzada.

Efectos sobre la respuesta condicionada

Se han detectado también, diferencias de género en el efecto del haloperidol sobre la autoadministración de cocaína en ratas (Dalton, Vickers y Roberts, 1986). El haloperidol incrementa la tasa de respuestas aprendidas para obtener cocaína, de forma dependiente de la dosis. La administración de una dosis aguda de 0.1 mg/kg, s.c., provocó un incremento mayor en las hembras que en los machos. A pesar de tratarse de una respuesta motora, los autores no han controlado el conocido efecto inhibitor del haloperidol sobre la motricidad del animal.

En un programa de refuerzo positivo (DRL 15 seg) la administración de distintas dosis de haloperidol (0.01-0.50 mg/kg, i.p.) disminuyó de una manera dependiente de la dosis la proporción de respuestas ofrecidas por el animal. Sin embargo, en este caso fueron las ratas machos las que mostraron mayor sensibi-

lidad a los efectos inhibitorios del fármaco que las ratas hembras (Van Hest, Van Haaren y Van de Poll, 1988).

De forma similar, en un trabajo propio (Arenas, Parra y Simón, 1993) pusimos de manifiesto que en respuesta al haloperidol, los ratones machos mostraron una mayor inhibición en el condicionamiento de evitación activa, que los ratones hembras. El número de no-respuestas fue significativamente mayor en los machos que en las hembras, así como la disminución de los escapes realizados, tras una dosis del fármaco (0.25 mg/kg, i.p.). Estas diferencias no fueron debidas a un deterioro mayor de la locomoción en los ratones machos, ya que el efecto inhibitorio del fármaco sobre la actividad motora de los animales fue igual en ambos géneros. Hemos estudiado, asimismo, el efecto de la administración repetida de haloperidol (5 días: 0.075 mg/kg/día, i.p.), observando que también afectó más a los ratones machos que a los ratones hembras en el mismo tipo de condicionamiento de evitación activa (Arenas, Parra y Simón, en prensa). El fármaco bloqueó la adquisición de la respuesta de evitación en los machos, aumentando en gran medida el número de no respuestas. Sin embargo, las hembras no disminuyeron el número de respuestas realizadas durante el aprendizaje de la tarea debido al tratamiento farmacológico. Estas diferencias de género también se manifestaron cuando se evaluó la tarea estando los ratones libres de fármaco (48 horas después de la última inyección de haloperidol). De esta forma, se evita el efecto del tratamiento sobre la actividad motora. Los ratones machos entrenados bajo los efectos del haloperidol presentaron una peor retención de la tarea aprendida que los ratones machos del grupo control. Sin embargo, el tratamiento farmacológico no influyó significativamente sobre la adquisición del condicionamiento de evitación

activa con la dosis utilizada en el caso de las hembras (Arenas et al., en prensa).

Los resultados expuestos en este apartado muestran a las hembras más afectadas por el haloperidol que los machos, cuando el fármaco tiene un efecto conductualmente excitatorio (es decir, incrementa la ocurrencia de la respuesta aprendida para obtener cocaína); mientras que se manifiestan los machos más sensibles que las hembras a los efectos conductualmente inhibitorios del neuroléptico, como en el caso de la respuesta aprendida por un programa de refuerzo apetitivo y la respuesta de evitación condicionada.

El condicionamiento de la evitación activa es considerado un modelo de la respuesta clínica de los neurolépticos (Lehr, 1980; Carlton, 1983). Sin embargo, las diferencias de género observadas en los efectos del haloperidol sobre dicho condicionamiento difieren de las encontradas en la clínica. Los machos se muestran más sensibles que las hembras a los efectos del haloperidol sobre la respuesta condicionada, mientras que son las mujeres esquizofrénicas las que presentan una mejor respuesta al tratamiento antipsicótico que los hombres. Esto nos induce a considerar que tales diferencias tal vez se manifiesten de forma divergente según el sistema dopaminérgico de los sujetos esté intacto (como es el caso de los animales experimentales) o alterado (como le ocurre a los esquizofrénicos).

Posibles mecanismos implicados

Las interpretaciones ofrecidas por los distintos autores para explicar estas diferencias de género en la respuesta a los neurolépticos, han sido variadas. Goldberg et al. (1966) atribuyeron tales diferencias a un mayor estrés en los hombres que en las mujeres, explicación que actualmente no puede ser sostenida. Y Smith et al. (1978) consideraron varias

causas posibles, desde diferencias en el desarrollo de otros trastornos neurológicos que afecten al estriado (p.e. parkinsonismo), a una mayor tendencia de las mujeres a combinar fármacos, recibir dosis más altas y sufrir un mayor número de hospitalizaciones que los hombres.

Hay razones para presumir que existen diferencias de género en la farmacocinética de los psicotropos (diferencias en la motilidad intestinal, en la distribución del tejido graso, hormonales, etc.). De hecho, se han observado diferentes niveles plasmáticos de los neurolépticos tras administrar las mismas dosis a ambos géneros (Halbreich et al., 1984; Yonkers et al., 1992). Los niveles plasmáticos de penfluridol fueron mayores en los hombres que en las mujeres (Halbreich et al., 1984), mientras que los niveles de flufenacina fueron más altos en ellas (Yonkers et al., 1992). Estos hallazgos aparentemente contradictorios, sólo nos indican que los datos con un fármaco no tienen por qué ser generalizables a otros.

Se ha sugerido a la implicación de la progesterona en la inducción de dichas diferencias de género. Se ha observado que en la fase luteínica del ciclo menstrual, cuando los niveles de progesterona son más altos, se produce una inhibición en la absorción de algunos psicotropos (Yonkers et al., 1992). Por otro lado, a nivel central, se ha comprobado que la progesterona tiene un efecto inhibitorio tardío sobre la actividad funcional de las neuronas dopaminérgicas estriatales y mesolímbicas en el cerebro de la rata hembra (Fernández-Ruiz, De-Miguel, Hernández y Ramos, 1990).

Sin embargo, muchos autores apuntan como posible causa de estas diferencias, a los mayores niveles de estrógenos en la mujer (Halbreich et al., 1984; Yonkers et al., 1992). La tendencia actual es proponer como mecanismo implicado un efecto protector de los estrógenos (Seeman, 1986;

Häfner, Behrens, De Vry y Gattaz, 1991; Yonkers et al., 1992). Las diferencias de género descritas en la aparición y la prevalencia de la esquizofrenia, aportan mayor consistencia al probable efecto protector de las hormonas sexuales femeninas. Es sabido que los hombres padecen la esquizofrenia a una edad más temprana, en mayor número y con mayor severidad que las mujeres (Castle y Murray, 1991; Faraone, Chen, Goldstein y Tsuang, 1994).

Interacción entre dopamina y estrógenos

Tanto la investigación animal como la humana, indican que los estrógenos modulan algunos aspectos de la transmisión dopaminérgica central (Palermo-Neto y Dorce, 1990; Yonkers et al., 1992); aunque la forma de interactuar todavía está por determinar. Los distintos estudios experimentales sobre el papel de las hormonas ováricas en la actividad dopaminérgica, son todavía fuente de controversia por presentar resultados aparentemente contradictorios (Hruska y Silbergeld, 1980; Harrer y Schmidt, 1986; Tonnaer, Leinders y Van Delft, 1989; Palermo-Neto y Dorce, 1990).

Así, una dosis de 17 β -estradiol (125 μ g) incrementó el número de receptores dopaminérgicos estriatales en el cerebro, provocando un aumento en la duración de la rotación inducida por anfetamina (Hruska y Silbergeld, 1980). También, se ha observado un incremento de la conducta estereotipada inducida por apomorfina a los 2-3 días de un tratamiento previo con estradiol (100 μ g/kg/día, 5 días) (Harrer y Schmidt, 1986). En cambio, la administración de 17 β -estradiol (10 μ g) durante 7 días producía una hiposensibilidad de los receptores dopaminérgicos estriatales (Tonnaer et al., 1989).

Estas diferencias entre los distintos trabajos podrían ser explicadas en función de la dosis de estrógenos utilizada: dosis altas

inducirían hipersensibilidad en los receptores dopaminérgicos, mientras que dosis menores y un periodo de tiempo corto entre el tratamiento y la prueba conductual o el sacrificio del animal, conducirían a una hiposensibilidad de los receptores de DA (Tonnaer et al., 1989). No obstante, los mismos investigadores que ofrecen dicha explicación obtuvieron hiposensibilidad de los receptores dopaminérgicos estriatales tras la ovariectomía de las ratas y también después de un tratamiento subcrónico con 17 β -estradiol. Ante estos resultados, aparentemente contradictorios, sugieren la importancia de un equilibrio entre el estradiol y otros factores ováricos en la regulación de la actividad dopaminérgica.

Palermo-Neto y Dorce (1990) examinaron los efectos de la ovariectomía y/o el tratamiento con hormonas femeninas, en varias conductas controladas por el sistema dopaminérgico. Veintiún días después de ser ovariectomizadas, las ratas recibieron un tratamiento de 5 días con 17 β -estradiol (0.25 mg/día), progesterona (1.0 mg/día) o estradiol más progesterona. Los tres tratamientos hormonales disminuyeron la conducta estereotipada inducida por apomorfina e incrementaron el tiempo de catalepsia inducida por distintas dosis de haloperidol.

No obstante, otros autores, en un trabajo similar, observan que la administración de 17 β -estradiol (500 μ g/kg) a ratas neonatales y adultas ovariectomizadas tiende a reducir tanto los efectos conductuales de la apomorfina (estereotipias orales) como los del haloperidol (catalepsia) (Häfner et al., 1991); sugiriendo que el estradiol tiene un papel protector del sistema dopaminérgico central.

Los trabajos que estudian los efectos de las fluctuaciones hormonales en el ciclo reproductor femenino sobre el sistema catecolaminérgico central (Rance, Wise, Selmanoff y Barraclough, 1981), muestran una variación diferencial en la

actividad dopaminérgica dependiendo de la fase del ciclo y de la estructura nerviosa central examinada. Así, Kazandjian, Spyraiki, Papadopoulou, Sfikakis y Varonos (1988) encuentran que el efecto del haloperidol sobre los terminales dopaminérgicos en el cortex prefrontal de la rata, fue consistentemente mayor durante el proestro y menor durante el estro. En cambio, los efectos del haloperidol sobre el estriado, y en menor grado, sobre los terminales dopaminérgicos del sistema límbico, fueron mayores durante el estro. Por ello concluyen que la función de los distintos sistemas dopaminérgicos se encontraría bajo la influencia diferenciada del entorno hormonal femenino.

Para determinar la influencia de las hormonas ováricas sobre la respuesta conductual de los neurolépticos, Dalton et al. (1986) examinaron el efecto del haloperidol sobre la autoadministración de cocaína junto a la administración o no de un antiestrógeno (tamoxifén). Con anterioridad, estos mismos autores habían detectado que la respuesta al haloperidol en dicha prueba, fluctuaba a lo largo del ciclo estral y se atenuaba con la ovariectomía de las ratas. Los datos obtenidos mostraron que el tamoxifén disminuía los efectos del haloperidol sobre la autoadministración de cocaína en las hembras, es decir, el número de respuestas mostradas por el animal para conseguir la cocaína era menor, pero no alteraba la respuesta de los machos. Por tanto, concluyeron que los estrógenos parecían potenciar los efectos del haloperidol (Dalton et al., 1986). Sin embargo, estos mismos investigadores (Roberts, Dalton y Vickers, 1987) posteriormente no consiguieron reinstaurar, con la administración de estradiol, el efecto del haloperidol sobre la autoadministración de cocaína tras la ovariectomía. Además, observaron que las hembras mostraban un consumo mayor de cocaína durante el diestro,

siendo los niveles de estradiol en esta fase inferiores a los del estro y del proestro, en los que no se observó ningún incremento en la proporción de respuestas. Estos resultados oscurecen el papel de los estrógenos sobre la acción del haloperidol en dicha conducta.

Conclusiones

Los datos de los trabajos revisados, tanto en los estudios clínicos como en la experimentación animal, demuestran que los efectos de algunos antipsicóticos, especialmente del haloperidol, son sexualmente dimórficos, por lo menos sobre algunas conductas evaluadas. Las mujeres esquizofrénicas son más sensibles a los efectos terapéuticos de los neurolépticos que los hombres, característica que aparece dependiente de sus niveles de hormonas femeninas. No obstante, estos mismos niveles hormonales les protegerían de padecer los efectos extrapiramidales del tratamiento farmacológico.

Los estudios experimentales con animales no presentan unos resultados tan unívocos (ver Tabla). A nivel fisiológico, el haloperidol produce alteraciones divergentes en el peso y la temperatura corporal según sea el género del sujeto (Rupniak et al., 1986; Baptista et al., 1987; De la Cruz et al., 1987). Los machos tienden a perder peso, mientras que las hembras tienden a ganarlo y se observa una disminución de la temperatura corporal sólo en las hembras. En la catalepsia producida por el tratamiento con haloperidol, modelo animal de los efectos extrapiramidales de los neurolépticos muy utilizado, las hembras se ven más afectadas por el fármaco que los machos (Campbell et al., 1988; Navarro et al., 1993). La dirección de las diferencias de género encontradas en los efectos del haloperidol sobre las respuestas condicionadas depende del tipo de acción del fármaco;

si es activadora, las hembras se muestran más sensibles (Dalton et al., 1986) y si es inhibidora, son los machos (Van Hest et al., 1988; Arenas et al., 1993; Arenas et al., en prensa).

A fin de obtener una visión completa de las diferencias de género en los efectos del haloperidol, deberían examinarse los efectos de este fármaco en ambos géneros sobre otras conductas, al igual que los efectos de otros fármacos antipsicóticos, como vienen denunciando algunos investigadores.

Los conocimientos sobre los posibles mecanismos de estas diferencias de género en la respuesta conductual a los neurolépticos son todavía escasos. Se han expuesto los datos disponibles sobre el o los mecanismos más probablemente implicados y aunque, la interacción entre estrógenos y DA resulta evidente, es difícil todavía dilucidar cual es el efecto de dichas hormonas sobre la transmisión dopaminérgica. Los trabajos presentados aquí muestran diferentes e incluso a veces contradictorias acciones del estradiol, desde incrementar el número de receptores dopaminérgicos estriatales (Hruska y Silbergeld, 1980), disminuir la sensibilidad de dichos receptores (Tonnaer et al., 1989), aumentar dicha sensibilidad (Tonnaer et al., 1989), potenciar los efectos

conductuales de agonistas dopaminérgicos (Harrer y Schmidt, 1986) y de los antagonistas dopaminérgicos (Dalton et al., 1986; Palermo-Neto y Dorce, 1990), hasta reducir los efectos de agonistas (Palermo-Neto y Dorce, 1990; Häfner et al., 1991) y antagonistas dopaminérgicos (Häfner et al., 1991). Estas distintas acciones de los estrógenos no aparecen tan dispares si consideramos que los efectos del haloperidol varían a lo largo del ciclo estral de las ratas de forma diferente según la región dopaminérgica cerebral examinada (Kazandjian et al., 1988).

Hemos visto que las diferencias de género en los efectos de los neurolépticos dependen de los niveles de estrógenos y que la acción de dichas hormonas es distinta según la transmisión dopaminérgica se encuentre alterada o no. Por tanto, la explicación que nos parece más plausible en base a los trabajos analizados es la que otros autores ya han apuntado (Seeman, 1986; Häfner et al., 1991; Yonkers et al., 1992): los estrógenos tienen un papel protector del sistema dopaminérgico, de tal manera que reducen sus alteraciones tanto a la baja como al alza. Nuevos estudios son necesarios a fin de desentrañar los mecanismos moleculares que subyacen a las diferencias de género encontradas.

Referencias

- Arenas, M. C., Parra, A. y Simón, V. M. (1993). Gender differences in escape-avoidance behavior of mice after haloperidol administration. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 44: 233-236.
- Arenas, M. C., Parra, A. y Simón, V. M. (en prensa). Gender differences in the effects of haloperidol on avoidance conditioning in mice. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*.
- Ayd, F. J. Jr. y Baltimore, M. D. (1961). A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. *Journal of American Medical Association*, 175: 1054-1060.
- Baptista, T., Parada, M. y Hernandez, L. (1987). Long term administration of some antipsychotic drugs increases body weight and feeding in rats. Are D2 dopamine receptors involved? *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 27: 399-405.

- Beninger, R. J. (1989) Dissociating the effects of altered dopaminergic function on performance and learning. *Brain Research Bulletin*, 23: 365-371.
- Campbell, A., Baldessarini, R. J. y Cremens, M. C. (1988). Dose-catalepsy response to haloperidol in rat: effects of strain and sex. *Neuropharmacology*, 27: 1197-1199.
- Carlton, P. L. (1983). *A primer of behavioral pharmacology. Concepts and principles in the behavioral analysis of drug action*. W. H. New York-San Francisco: Freeman and Company.
- Castle, D. J. y Murray, R. M. (1991). The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 21: 565-575.
- Dalton, J. C. H., Vickers, G. J. y Roberts, D. C. S. (1986). Increased self-administration of cocaine following haloperidol: sex-dependent effects of the antiestrogen tamoxifen. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 25: 497-501.
- Dawkins, K. y Potter, W. Z. (1991). Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropics: focus on women. *Psychopharmacology Bulletin*, 27: 417-426.
- Dawkins, K., Rudorfer, M. V. y Potter, W.Z. (1993). Comments on gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *The American Journal of Psychiatry*, 150: 678-679.
- De La Cruz, F., Pellis, S. M. y Pellis, V. C. (1987). Sex differences in the effects of haloperidol, morphine, and their combination on colonic temperature in rats. *Experimental Neurology*, 96: 376-380.
- Faraone, S. V., Chen, W. J., Goldstein, J. M. y Tsuang, M. T. (1994). Gender differences in age at onset of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 164: 625-629.
- Fernández-Ruiz, J. J., De-Miguel, R., Hernández, M. L. y Ramos, J. A. (1990). Time-course of the effects of ovarian steroids on the activity of limbic and striatal dopaminergic neurons in female rat brain. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 36: 603-606.
- Goldberg, S.C., Schooler, N. R., Davidson, E. M. y Kayce, M. M. (1966). Sex and race differences in response to drug treatment among schizophrenics. *Psychopharmacologia (Berl.)*, 9: 31-47.
- Häfner, H., Behrens, S., De Vry, J y Gattaz, W. F. (1991). An animal model for the effects of estradiol on dopamine-mediated behavior: implications for sex differences in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 38: 125-134.
- Halbreich, U., Asnis, G., Goldstein, S., Nathan, R. S., Zander, K. y Herne, J. V. (1984). Sex differences in response to psychopharmacological interventions in humans. *Psychopharmacology Bulletin*, 20: 526-530.
- Harrer, S. y Schmidt, W. J. (1986). Oestrogen modulates dopamine-controlled behaviours in the male ferret. *European Journal of Pharmacology*, 128: 129-132.
- Hruska, R.E. y Silbergeld, E. K. (1980). Increased dopamine receptor sensitivity after estrogen treatment using the rat rotation model. *Science*, 208: 1466-1468.
- Kazandjian, A., Spyraiki, C., Papadopoulou, Z., Sfikakis, A. y Varonos, D. D. (1988). Behavioural and biochemical effects of haloperidol during the oestrous cycle of the rat. *Neuropharmacology*, 27: 73-78.
- Lehr, E. (1980). Testing antipsychotic drug effects with operant behavioral techniques. En F. Hoffmeister y G. Stille (Eds.) *Psychotropic agents. Part I: Antipsychotics and antidepressants*. Berlin: Springer-Verlag.
- Miller, L. G., Jankovic, J. (1990). Neurologic approach to drug-induced movement disorders: a study of 125 patients. *South Medical Journal*, 83: 525-532.
- Navarro, J. F., Vera, F., Puigserver, A. y Martín-Lopez, M. (1993). Gender differences in catalepsy of mice after haloperidol administration. *Medical Science Research*, 21: 815-816.
- Palermo-Neto, J. y Dorce, V. A. C. (1990). Influences of estrogen and/or progesterone on some dopamine related behavior in rats. *General Pharmacology*, 21: 83-87.
- Rance, N., Wise, P. M., Selmanoff, M. K. y Barraclough, C. A. (1981). Catecholamine turnover rates in discrete hypothalamic areas and associated changes in median eminence luteinizing hormone-releasing hormone and serum gonadotropins on proestrus and diestrus day 1. *Endocrinology*, 108: 1795-1802.

- Roberts, D. C. S., Dalton, J. C. H. y Vickers, G. J. (1987). Increased self-administration of cocaine following haloperidol: Effect of ovariectomy, estrogen replacement, and estrous cycle. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 26: 37-43.
- Rupniak, N. M. J., Mann, S., Hall, M. D., Fleminger, S., Kilpatrick, G., Jenner, P. y Marsden, C. D. (1986). Differential alterations in striatal acetylcholine function in rats during 12 months' continuous administration of haloperidol, sulpiride, or clozapine. *Clinical Neuropharmacology*, 9: 282-292.
- Seeman, M. V. (1986). Current outcome in schizophrenia: women vs men. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 73: 609-617.
- Smith, J. M., Oswald, W. T., Kucharski, L. T. y Waterman L. J. (1978). Tardive Dyskinesia: age and sex differences in hospitalized schizophrenics. *Psychopharmacology*, 58: 207-211.
- Swett, C. Jr. (1975). Drug-induced dystonia. *American Journal of Psychiatry*, 132: 532-534.
- Tonnaer, J. A. D. M., Leinders, T. y Van Delft, A. M. L. (1989). Ovariectomy and subchronic estradiol-17 β administration decrease dopamine D1 and D2 receptors in rat striatum. *Psychoneuroendocrinology*, 14: 469-476.
- Van Hest, A., Van Haaren, F. y Van de Poll, N. E. (1988). Haloperidol, but not apomorphine, differentially affects low response rates of male and female wistar rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 29: 529-532.
- Wysowski, D. K. y Baum, C. (1989). Antipsychotic drug use in the United States, 1976-1985. *Archives of General Psychiatry*, 46: 929-932.
- Yonkers, K. A., Kando, J. C., Cole, J. O. y Blumenthal, S. (1992). Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. *The American Journal of Psychiatry*, 149: 587-595.