



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Biomarcadors de resposta farmacològica en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia

Alexandre González Rodríguez



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

Biomarcadors de resposta farmacològica en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia

Alexandre González Rodríguez

Doctorand

Dr. Miquel Bernardo Arroyo

Director tesi

Dra. Rosa Catalán Campos

Directora tesi

Programa de Doctorat Medicina i Recerca Translacional

Departament de Medicina

Facultat de Medicina

Universitat de Barcelona

A la meva família, per fer-me tant feliç a la vida,

A la Vanessa i la Júlia,
als meus pares Joaquim i Glòria,
a la meva germana Gemma,
i al meu nebot Ibai.

Aquesta tesi ha estat desenvolupada a la Unitat d'Esquizofrènia de l'Hospital Clínic de Barcelona, a l'Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), a la Universitat de Barcelona (UB) i al Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM- G04).

Les determinacions analítiques han estat realitzades al Servei de Bioquímica i Genètica Molecular de l'Hospital Clínic de Barcelona.

Els estudis presentats en la tesi doctoral han estat finançats per l'Instituto de Salud Carlos III (PI11/02006), Ministerio de Economía y Competitividad, Fondo Europeo de Desarrollo Regional, Unión Europea, Una manera de hacer Europa, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, pel Govern de Catalunya, i la Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2014SGR441).

Article 1:

"Antipsychotic Response Worsens With Postmenopausal Duration in Women With Schizophrenia." González-Rodríguez A, Catalán R, Penadés R, Ruiz Cortés V, Torra M, Seeman MV, Bernardo M. J Clin Psychopharmacol. 2016;36(6):580-587 [IF: 3.000]

Article 2:

"Do FSH/LH ratio and gonadal hormone levels predict clinical improvement in postmenopausal schizophrenia women?" González-Rodríguez A, Bernardo M, Penadés R, Arias B, Ruiz Cortés V, Seeman MV, Catalán R. Arch Womens Ment Health. 2017;20(5):613-620 [IF: 3.397]

A més, els resultats preliminars de la present tesi doctoral han estat presentats en congressos internacionals:

González-Rodríguez A, Catalán R, Penadés R, Ruiz Cortés, Torra M, Bernardo M. P.3.d.016. High FSH:LH ratio may be associated with poor response of negative symptoms in postmenopausal schizophrenia women. 29th ECNP European Neuropsychopharmacology Congress. Vienna, 17-20 setembre 2016.

González-Rodríguez A, Catalán R, Penadés R, Ruiz V, Torra M, Bernardo M. The effect of cumulated estrogen exposure and other female hormonal events on clinical trajectories and antipsychotic response in postmenopausal schizophrenia women. 5th Biennial Schizophrenia International Research Society. Florència, 2-6 abril 2016. Pòster discutit.

AGRAÏMENTS

Voldria expressar el meu agraïment als meus directors de tesi, el Dr. Miquel Bernardo i la Dra. Rosa Catalán. Sense la seva ajuda i seguiment aquesta tesi doctoral no hauria estat possible. Els voldria agraïr la formació que m'han donat i la oportunitat de formar part d'un gran grup de recerca en el que s'enmarca la present tesi doctoral.

Gràcies pels comentaris constructius i el reconeixement del treball, així com la contribució a dirigir els meus esforços a treballar en la recerca i innovació en una àrea de la investigació en psiquiatria encara per desenvolupar, i de la que s'ha generat un gran interès en els darrers anys.

Voldria expressar la meva més profunda gratitud al Dr. Rafael Penadés, pel seu generós suport, amistat i assistència en els anàlisis estadístics que sens dubte han contribuït a millorar la qualitat dels manuscrits, així com a la Dra. Bàrbara Arias pel seu entusiasme i col.laboració en aquesta línia de recerca.

També voldria agraïr a la Dra. Mercè Torra la seva enorme ajuda en el processat i determinacions de les mostres biològiques dutes a terme en aquesta tesi doctoral, i a la Sra. Victòria Ruiz per la recollida i col.lecció d'aquestes mostres.

D'altra banda voldria expressar la meva gratitud a la Dra. Mary V. Seeman per la seva contribució i el seu lideratge en la línia de recerca de diferències de gènere en esquizofrènia, que sens dubte han contribuït a dirigir els meus esforços en aquesta línia i han resultat una inestimable inspiració en el treball.

Voldria a més agraïr a tots els membres de la Unitat d'Esquizofrènia de l'Hospital Clínic, el seu companyerisme i col.laboració en les tasques de recerca.

Finalment, voldria mostrar el meu agraïment als meus estimats amics, Pablo i Oriol, pel seu suport i amistat, que m'han ajudat sens dubte a no defallir en aquest treball.

ÍNDEX

Resum

Anglès	13
Català	15

1- Introducció

a. Diferències de gènere en esquizofrènia	17
b. Estrògens i símptomes en l'esquizofrènia	19
c. Diferències de gènere en la prescripció d'antipsicòtics	21
d. Diferències de gènere en la resposta antipsicòtica	23
e. Resposta antipsicòtica en l'esquizofrènia a la menopausa	26
f. Hormones sexuals i resposta antipsicòtica en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia	28

2- Objectius i Hipòtesis

a. Objectius	31
b. Hipòtesis	32

3- Participants i Mètode

a. Participants i disseny dels estudis	35
b. Criteris d'inclusió i exclusió	36
c. Variables recollides i instruments d'avaluació clínica	37

d. Monitorització de nivells plasmàtics d'antipsicòtics	39
e. Determinacions de nivells hormonals	40
f. Anàlisi estadística	41
 4- Resultats	
a. Hipòtesi 1	45
b. Hipòtesi 2	47
 5- Articles	50
 6- Discussió	67
 7- Limitacions i fortaleces	81
 8- Conclusions	85
 9- Acrònims i abreviacions	88
 10- Referències	91

Resum (Anglès)

Introduction

Menopause is a process characterized by a decline in estrogen levels and is therefore a period of biological vulnerability in schizophrenia women. With the present thesis we aimed to investigate clinical, reproductive and hormonal variables capable of influencing antipsychotic response in schizophrenia at the time of menopause. It comprises two articles: the first (Study 1) investigates whether antipsychotic response differs according to the influence of cumulative estrogen exposure and time since menopause, which psychopathological dimensions respond best and what variables best influence them. The second one (Study 2) aims to correlate not only gonadal hormone levels but also FSH, LH and FSH/LH ratio with clinical improvement in specific clinical symptoms in postmenopausal schizophrenia women.

Methods

Study 1 assessed 64 postmenopausal schizophrenia women, followed-up in a 12-week prospective study. Lifetime cumulative estrogen exposure and time since menopause were tested as potential predictors of antipsychotic response. Regression analyses were performed to investigate the association between potential confounding factors and antipsychotic response. In study 2, 37 acutely ill postmenopausal schizophrenia women with a newly initiated, clinically determined change in antipsychotic medication, participated in a 12-week prospective observational study. Circulating gonadal hormone serum levels, FSH and LH levels were obtained at baseline. Partial correlational analyses were performed between clinical and hormonal variables, along with a Bonferroni significance correction.

Results

Study 1 showed 42 participants (66%) as being antipsychotic responders. Time since menopause was significantly and negatively associated with overall antipsychotic

response, explaining almost 42% of the variance of the model used. Thus, study 1 suggested that antipsychotic response worsens with postmenopausal duration. After correction for multiple testing, the hormone assays we did in study 2 did not prove to be significantly linked to clinical improvement in any of the schizophrenia symptom domains.

Conclusions

The time elapsed since menopause was found to be negatively associated with response to antipsychotics in schizophrenia after menopause. Gonadal hormone levels, FSH, LH, and the FSH/LH ratio, an index of poor ovarian response, were not found to be associated with clinical improvement in schizophrenia at the menopause. The hypothalamic-pituitary-adrenal system may play a role at this age. For this reason, the link between gonadal and adrenal hormones and antipsychotic response bears further investigation.

Resum (Català)

Introducció

La menopausa és un procés caracteritzat per un decliu en els nivells d'estrògens, i és per tant un període de vulnerabilitat biològica en dones amb esquizofrènia. Amb la present tesi es pretèn investigar variables clíniques, reproductives i hormonals capaces de influenciar la resposta antipsicòtica en l'esquizofrènia a la menopausa. Aquesta tesi està formada per dos articles: el primer (Estudi 1) investiga si la resposta antipsicòtica difereix d'acord a la influència de l'exposició acumulada d'estrògens i el temps succeït des de la menopausa, quines dimensions psicopatològiques responen millor i quines variables influencien més aquestes dimensions. El segon article (Estudi 2) pretèn correlacionar no només els nivells d'hormones gonadals, sino els nivells de FSH, LH i la ràtio FSH/LH amb la millora en símptomes clínics específics en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia.

Mètodes

L'estudi 1 avalua 64 dones postmenopàusiques amb esquizofrènia que realitzen seguiment a 12 setmanes en un estudi prospectiu. L'exposició acumulada als estrògens al llarg de la vida i el temps transcorregut des de la menopausa van ser analitzats com a potencials predictors de la resposta antipsicòtica. Es van realitzar anàlisis de regressió per investigar l'associació entre potencials factors confusors i la resposta antipsicòtica. A l'estudi 2, van participar 37 dones postmenopàusiques amb esquizofrènia en fase aguda, tractades amb un nou antipsicòtic determinat per necessitats clíniques, en un estudi prospectiu observacional a 12 setmanes. Es van obtenir nivells sèrics d'hormones gonadals, FSH i LH, a nivell basal. Es van realitzar anàlisis de correlació parcial entre les variables clíniques i hormonals, realitzant una correcció de Bonferroni per a ajustar els resultats.

Resultats

L'estudi 1 va mostrar que 42 participants (66%) van ser responedores a antipsicòtics. El temps transcorregut des de la menopausa es va associar estadísticament i negativament amb la resposta antipsicòtica global, explicant gairebé el 42% de la variància del model. Per tant, l'estudi 1 suggereix que la resposta antipsicòtica empitjora amb la durada de la menopausa. A l'ajustar els resultats per les múltiples comparacions realitzades, els assajos hormonals que vam realitzar a l'estudi 2 no van provar una associació significativa amb la millora clínica en cap dels dominis simptomàtics de l'esquizofrènia.

Conclusions

Un període de temps perllongat des de la menopausa es va associar negativament amb la resposta antipsicòtica en esquizofrènia després de la menopausa. Els nivells d'hormones gonadals, FSH, LH i la ràtio FSH/LH, un índex de pobra resposta ovàrica, no es van associar amb la millora clínica a la menopausa en dones amb esquizofrènia. L'eix hipotalàmic-pituïtari-adrenal prèn un paper en aquestes edats. Per aquest motiu, la relació entre les hormones gonadals i adrenals i la resposta antipsicòtica requereix de més investigacions.

1- INTRODUCCIÓ

Diferències de gènere en esquizofrènia

En les darreres dècades, l'estudi de les diferències de gènere en esquizofrènia ha estat un dels temes d'interés en la recerca en psiquiatria. Tot i que moltes de les troballes han estat considerades contradictòries i poc concluent, diversos autors han tractat d'explicar el fet que les dones amb esquizofrènia presenten una edat d'inici més tardana i un curs clínic més favorable en comparació amb els homes (1). D'altra banda, estudis epidemiològics han trobat un segon pic d'incidència de l'esquizofrènia a la menopausa, i les dones joves amb esquizofrènia presentarien una millor resposta clínica en comparació amb les dones postmenopàusiques (2-4). Aquestes diferències en l'edat d'inici del trastorn podrien ser atribuïdes al paper protector dels estrògens, i pel que fa al curs clínic, una explicació plausible seria que les dones d'edat més avançada presenten a més variacions en d'altres factors protectors psicosocials. En d'altres paraules, les dones inicien l'esquizofrènia més tard en la trajectòria evolutiva del trastorn respecte als homes, un fet que podria explicar el seu millor pronòstic (5,6).

Malgrat els autors clàssics reporten un funcionament deficient de les glàndules sexuals en l'esquizofrènia, l'anomenat hipoestrogenisme, Riecher-Rössler i Häfner van ser els primers en investigar sistemàticament el potencial paper protector dels estrògens, i en suggerir que els mecanismes fisiopatogènics en l'esquizofrènia han de ser

reformulats focalitzant la recerca en el rol específic dels estrògens (7). Això significa que la disfunció gonadal i la deficiència estrogènica en les dones amb esquizofrènia podrien tenir implicacions clíniques importants així com implicacions terapèutiques (8,9).

En relació a les diferències de gènere en la psicopatologia de les psicosis emergents, són escassos els estudis que han tractat de focalitzar-se en aquest tema mitjançant l'ús d'una metodologia sistemàtica. Particularment, el Projecte d'Esquizofrènia ABC (*Age, Beginning and Course*) dut a terme per Häfner i col.laboradors, tenia com objectiu estudiar la influència de l'edat i el sexe en l'inici dels primers episodis d'esquizofrènia, els símptomes primerencs, i el curs inicial després del seu primer ingrés hospitalari, mitjançant una mostra representativa de pacients amb esquizofrènia que van presentar un primer ingrés (10,11). Els autors van trobar que el 90% dels pacients amb esquizofrènia presentava símptomes negatius en el moment del primer episodi, el 20% presentava també símptomes psicòtics positius i el 10% mostrava només símptomes positius. En línia amb els estudis anteriors, González-Rodríguez i col.laboradors van investigar si les diferències en símptomes psicopatològics diferien entre dones i homes en les psicosis emergents (primers episodis psicòtics; estats mentals d'alt risc) (12). Els autors van trobar que, mentre que les dones presentaven puntuacions més elevades en símptomes positius i els homes en símptomes negatius, aquestes diferències en la presentació inicial dels símptomes psicòtics tendeixen a desaparèixer a l'ajustar els resultats per factors potencialment confusors i al corregir per l'efecte de les múltiples comparacions. Aquests resultats eren congruents amb Häfner i col.laboradors que no van trobar diferències entre dones i homes en la simptomatologia psicòtica a l'inici del trastorn (11).

Les diferències de gènere en l'esquizofrènia en el curs evolutiu a curt termini han estat investigades en la darrera dècada. Formant part d'un estudi multicèntric, anomenat projecte NEDES, Usall i col.laboradors (13) van trobar que els homes mostraven unes taxes d'hospitalització més elevades i una estada mitjana hospitalària més elevada respecte les dones, suggerint un millor curs clínic a curt termini en les dones en comparació amb els homes.

D'altra banda, d'acord amb la hipòtesi de protecció estrogènica en l'esquizofrènia, el decliu en els nivells d'estrògens a la menopausa determinaria una pèrdua dels beneficis de la neuroprotecció conferida pels estrògens en aquestes dones (14). A més, els canvis hormonals que succeeixen en el període de la perimenopausa emfatitzarien la necessitat de definir un subgrup de dones vulnerables biològicament que es podrien beneficiar de teràpies hormonals substitutives. Aquestes teràpies requereixen més investigació centrada en el seus riscos potencials i contraindicacions (3), ja que diversos estudis i revisions han mostrat la seva eficàcia en el tractament dels símptomes psicòtics en l'esquizofrènia (15-18).

Estrògens i símptomes en l'esquizofrènia

Estudis epidemiològics, clínics i pre-clínics han donat suport a la relació entre els estrògens i els símptomes psicòtics en l'esquizofrènia (19-21). Particularment, una revisió recent confirma els efectes protectors dels estrògens en l'esquizofrènia, i exposa tota l'evidència científica en aquest tema per a una millor comprensió dels mecanismes fisiopatogènics hormonals en l'esquizofrènia (21).

Breument, l'evidència pre-clínica suggereix una acció protectora dels estrògens en el sistema nerviós central, i recentment, s'han reportat els potencials mecanismes que podrien explicar com els estrògens influencien la salut mental dels pacients amb esquizofrènia (21). Diversos estudis centrats en ratolins femelles ovariectomitzades reporten un increment significatiu de la intensitat dels receptors dopaminèrgics D2 en el nucli estriat en aquells ratolins que reben tractaments relacionats amb els estrògens, i troben que els estrògens regularien els receptors serotoninèrgics 5-HT1A i 5-HT2A (20). A més, aquests models animals suggereixen que els estrògens interactuarien amb els sistemes dopaminèrgic, serotoninèrgic i glutaminèrgic; resultats que han de ser confirmats amb detall en estudis amb mostres més àmplies.

Riecher-Rössler i col.laboradors van testar la hipòtesi de que els símptomes clínics en l'esquizofrènia varien amb els nivells sèrics d'estradiol durant el cicle menstrual en dones esquizofrèniques en fase aguda del trastorn (22). Els nivells hormonals i les puntuacions mitjanes en les escales psicomètriques van ser analitzades cada 7 dies durant el cicle menstrual. Els autors van trobar que els nivells d'estradiol eren més baixos en les dones amb esquizofrènia respecte a controls sans, i la psicopatologia millorava quan els nivells d'estradiol eren més elevats, suggerint un efecte neuroprotector dels estrògens. En línia amb aquest l'estudi, Seeman (4) va dur a terme una revisió de la literatura per clarificar si les dones amb esquizofrènia presentaven una exacerbació de símptomes en el període premenstrual, i quins tractaments es recomanen en aquests casos. L'autora va destacar que les estratègies terapèutiques han de ser ajustades cas per cas, i que no s'han descrit intervencions específiques en la literatura científica actual.

Recentment, Gleeson et al. (23) van investigar les característiques menstruals en dones amb esquizofrènia crònica per a determinar quines característiques podrien associar-se amb les irregularitats menstruals, i si els símptomes psicòtics, menstruals i símptomes depressius difereixen entre les dones que presentaven menstruacions irregulars i aquelles que presentaven menstruacions regulars. En una mostra formada per 139 dones, els autors van trobar 57 pacients amb menstruacions irregulars, fet que es va associar amb nivells baixos d'estradiol. No es van trobar associacions entre nivells baixos d'estradiol i símptomes psicòtics mesurats mitjançant l'escala PANSS. Finalment, els autors van suggerir la necessitat de dur a terme en el futur una recerca centrada en l'efecte del cicle menstrual en els símptomes psicòtics en l'esquizofrènia.

Diferències de gènere en la prescripció d'antipsicòtics

Els factors biològics i ambientals han estat considerats com a contribuïdors de les diferències de gènere en la resposta antipsicòtica en pacients amb esquizofrènia (24). En relació a les diferències en la prescripció d'antipsicòtics entre dones i homes, en termes de dosi, pocs estudis han tractat d'investigar les variacions en la dosi prescrita, i les potencials explicacions per les diferències en l'ús d'antipsicòtics segons el gènere.

Seeman va publicar un estudi a tres anys de seguiment sobre els requeriments del manteniment amb antipsicòtics en pacients crònics ambulatoris diagnosticats d'esquizofrènia (2). L'autora no va trobar diferències estadísticament significatives entre dones i homes pel que fa a les dosis requerides d'antipsicòtics. Malgrat aquests resultats, al tenir en compte la interacció entre edat i gènere, Seeman va reportar una

troballa interessant. Les dones joves amb esquizofrènia van requerir dosis més baixes en comparació amb els homes; mentre que les dones de més de 40 anys requerien dosis més elevades d'antipsicòtics respecte els homes, suggerint que la protecció hormonal conferida durant el període reproductiu es perdria a mesura que les dones envelleixen. Estudis posteriors han confirmat aquestes diferències en la prescripció d'antipsicòtics entre dones i homes (25). No obstant això, Koster i col.laboradors no van trobar diferències de gènere estadísticament significatives en una mostra danesa formada per pacients amb un primer episodi psicòtic (26). Malgrat això, els autors recomanen una abordatge específic centrat en el gènere quan es tracta a pacients amb antipsicòtics, donat que les dones presenten taxes més elevades d'hipotensió, hiperprolactinèmia i d'altres efectes indesitjables de la medicació.

En línia amb aquesta aproximació basada en el gènere, Seeman va revisar la literatura científica centrada en la farmacocinètica i farmacodinàmia dels antipsicòtics, en un intent d'explicar les diferències de gènere en la prescripció d'aquests fàrmacs (27). L'autora va emfatitzar que molts factors influencien la prescripció, i per tant resposta antipsicòtica en l'esquizofrènia, com algunes variables genètiques, el pes, la dieta, les malalties somàtiques comòrbides, el tabaquisme i l'alcohol. Tots aquests factors tindrien un impacte diferent en dones i en homes, i per tant, caldria esperar diferències en la resposta a antipsicòtics entre ambdós grups. A més, les dones mostrarien nivells plasmàtics d'antipsicòtics més elevats en comparació amb els homes, fet que podria estar influenciat també per les fluctuacions hormonals que succeeixen al llarg de la vida reproductiva de les pacients amb esquizofrènia (4).

Diferències de gènere en la resposta antipsicòtica

Durant dècades, s'ha reportat l'existència de diferències de gènere en la resposta antipsicòtica en l'esquizofrènia. Malgrat els resultats han estat controvertits, diversos autors han suggerit que l'eficàcia dels antipsicòtics podria ser sensible al gènere (28).

Szymanski i col.laboradors van investigar les diferències de gènere en l'edat d'inici del trastorn, en la presentació clínica inicial, i en la resposta antipsicòtica i curs clínic en 54 pacients amb esquizofrènia que no havien rebut antipsicòtics prèviament (29). Els autors van trobar que les dones en el seu primer ingrés per psicosi mostraven una menor puntuació en símptomes psicòtics que els homes a l'avaluació de la setmana 20, i presentaven taxes de remissió simptomàtica més elevades respecte als homes. No obstant això, quan varen tractar de dil·lucidar si les dones i els homes diferien en la reducció dels patrons simptomàtics, els autors no van trobar diferències de gènere en la millora de símptomes positius o negatius. Aquestes troballes contrasten amb Usall i col.laboradors que van trobar que les dones responien millor que els homes en símptomes positius, negatius, depressius i cognitius, en una mostra àmplia i representativa formada per pacients ambulatoris amb esquizofrènia que es van incloure a l'estudi SOHO (30). D'altra banda, aquest darrer estudi va trobar que les dones responien millor que els homes a antipsicòtics típics o de primera generació.

Szymanski i col.laboradors també van examinar les diferències de gènere en la resposta terapèutica en pacients amb esquizofrènia resistent a clozapina, i van trobar que aquesta població específica de pacients no responedors diferia del patró general mostrat en pacients amb esquizofrènia resistent (31). Breument, les dones no van

mostrar una resposta antipsicòtica superior respecte els homes, resultat que contrasta amb estudis previs que reporten taxes més elevades de resposta antipsicòtica en dones (30). Els autors donen suport a la idea que existiria un subgrup de dones amb esquizofrènia amb una major severitat de la malaltia, i que algunes dones reben el tractament amb clozapina més tard en comparació amb els homes, i per tant estan exposades de forma perllongada a un període de manca de resposta clínica. D'acord amb aquests resultats, Perry i Ciapparelli (32,33) tampoc van trobar diferències en la resposta a clozapina segons gènere. En contrast amb els estudis prèviament mencionats, altres autors han reportat una influència del gènere en la resposta al tractament amb clozapina. Usall i col.laboradors van trobar una millor resposta a la clozapina en dones respecte els homes, mesurant l'eficàcia mitjançant el canvi en l'escala CGI; però no varen trobar diferències de gènere en la qualitat de vida reportada segons l'escala EQ-VAS (30). D'altra banda, alguns autors han trobat l'associació inversa. Per exemple, Lieberman i el seu equip (34) van analitzar la resposta clínica a clozapina en 84 pacients amb esquizofrènia, i ser dona va ser reportat com a factor predictor d'una escassa resposta al tractament antipsicòtic. En resum, es requereixen nous estudis que avaluïn la influència del gènere en la resposta a clozapina.

Pel que fa a la resta d'antipsicòtics, Labelle i col.laboradors no van trobar diferències de gènere estadísticament significatives en la resposta antipsicòtica en pacients amb esquizofrènia tractats amb risperidona, en un estudi clínic obert a 8 setmanes de seguiment (35). Les dones i els homes van respondre al tractament amb risperidona amb el mateix patró, suggerint els autors una manca de diferència en la millora en els diferents dominis clínics entre ambdós grups. Els autors van puntualitzar que l'absència de diferències de gènere en la resposta a risperidona podria ser explicada

per les diferents dosis d'antipsicòtics que rebrien dones i homes, un fet que ha estat prèviament discutit en apartats anteriors (25). D'acord amb Labelle et al. (35), altres autors no han trobat diferències de gènere en la resposta a risperidona mitjançant l'ús de l'escala CGI per avaluar l'eficàcia del tractament (30).

Recentment, Goldstein i col.laboradors (36) han reanalitzat les troballes d'un assaig clínic internacional que comparava la resposta a olanzapina respecte a haloperidol. Els autors van testar la hipòtesi que existirien diferències de gènere en la resposta a ambdós antipsicòtics, i que aquestes diferències han de ser controlades per alguns factors importants com la cronicitat de la malaltia i la menopausa. Les dones amb un primer episodi d'esquizofrènia que rebien haloperidol van presentar puntuacions més elevades en símptomes psicòtics a les 6 setmanes de seguiment respecte als homes, mentre que les dones que presentaven història de diversos ingressos hospitalaris mostraven una millor resposta a haloperidol que els homes. En relació a la resposta a olanzapina, les dones van presentar una millor resposta clínica en comparació amb els homes. En d'altres paraules, la mitjana de les diferències trobada en la resposta a haloperidol en dones en els diferents estadis de la malaltia podria ser explicada per la cronicitat i la menopausa, i les diferències de gènere en la resposta a olanzapina estarien presents independentment de la cronicitat. Malgrat això, aquestes troballes no van ser replicades per Usall i col.laboradors en l'estudi SOHO focalitzat en la resposta a antipsicòtics típics i atípics (30). Més detalls sobre l'impacte de la menopausa en la resposta a antipsicòtics seran discutits amb profunditat en apartats posteriors.

Resposta antipsicòtica en l'esquizofrènia a la menopausa

La davallada en els estrògens a la menopausa s'associa a un increment en la vulnerabilitat a presentar exacerbacions psicòtiques, uns pitjors resultats clínics i un major requeriment de dosis d'antipsicòtics (4, 16). A més, les dones amb esquizofrènia en aquest període de la vida presenten amb freqüència taxes més elevades d'efectes secundaris i mostren necessitats específiques relacionades amb la seva edat i el moment reproductiu. Per totes aquestes raons, diversos autors recomanen la necessitat de realitzar un abordatge específic i integrador en aquestes dones, donat que les necessitats de cures i d'atenció mèdica difereixen entre dones abans i després de la menopausa (9, 37). Particularment, Grigoriadis i Seeman van integrar tota l'evidència relacionada amb els efectes estrogènics sobre els símptomes i la resposta antipsicòtica en l'esquizofrènia per ampliar les recomanacions de les noves guies clíniques d'esquizofrènia centrades en les dones (38). Els autors van destacar la necessitat d'avaluar els símptomes i el diagnòstic en relació a l'estat hormonal propi de la menopausa, i considerar la menopausa com un període de temps en què la dosificació i l'elecció de l'antipsicòtic ha de realitzar-se amb especial cura.

No obstant això, pocs estudis i revisions sistemàtiques han tractat d'estudiar amb profunditat la resposta antipsicòtica en l'esquizofrènia a la menopausa, i investigar quines dimensions simptomàtiques milloren més en aquest període de la vida reproductiva.

Set-centes dones i 1295 homes van participar en un assaig clínic internacional que comparava l'eficàcia d'olanzapina i haloperidol; resultats que varen ser reanalitzats

per Goldstein i col.laboradors tenint en compte la durada de la malaltia i la menopausa (36). Com hem mencionat anteriorment, els autors van testar la hipòtesi que les dones presentarien una millor resposta a olanzapina i haloperidol respecte als homes, particularment aquelles dones que presentaven un primer ingrés hospitalari. Al dividir la mostra de dones en dos grups d'acord amb la presència o absència de la menopausa, les dones premenopàusiques van presentar una millor resposta a antipsicòtics en comparació amb les dones postmenopàusiques, independentment del tractament antipsicòtic rebut i la cronicitat de la malaltia, suggerint que les diferències de gènere en la resposta antipsicòtica podrien estar influenciades per factors farmacocinètics específics de la menopausa.

En línia amb aquestes troballes, Seeman va destacar que la variabilitat en la resposta terapèutica és més gran a la menopausa, ja que en aquest període de temps s'hi produeixen molts canvis en l'absorció i metabolisme dels antipsicòtics (4). Per exemple, factors com la politeràpia, l'alcohol, el consum de cafeïna i el tabaquisme difereixen en les dones amb esquizofrènia segons el moment de la seva vida reproductiva. A més, l'edat d'inici de la menopausa en dones està influenciada per factors endògens i exògens, especialment pel tabaquisme i l'índex de massa corporal (IMC) (39-42), suggerint que ambdues variables han de ser controlades quan s'analitza el potencial efecte de la menopausa en els resultats clínics. Un major consum de tabac s'associa a una edat de la menopausa més primerenca (41).

Un altre factor important que potencialment influeix en la resposta antipsicòtica, i en línia amb la hipòtesi de l'hipoestrogenisme, és l'exposició als estrògens al llarg de la vida (4, 20, 43). Breument, cal dir que l'exposició acumulada dels estrògens al llarg de la vida està determinada aproximadament per la durada del període comprès entre la

menarquia i la menopausa. Com més llarg és aquest període, major és la protecció conferida pels estrògens, i per tant, s'esperaria una resposta antipsicòtica superior. No obstant això, d'acord amb el coneixement científic centrat en aquest tema, pocs estudis en esquizofrènia s'han focalitzat en aquesta variable o l'han controlat a l'hora d'investigar la resposta antipsicòtica en aquestes poblacions.

Hormones sexuals i resposta antipsicòtica en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia

Diversos autors han reportat una associació entre els nivells reduïts d'hormones sexuals i exacerbacions en símptomes psicòtics en esquizofrènia i trastorns relacionats (4, 14). En particular, la hipòtesi de l'hipoestrogenisme ha estat proposada com un intent d'explicar el fet que moltes dones amb esquizofrènia mostren un empitjorament dels símptomes a la menopausa, així com en d'altres situacions clíniques que suposen una davallada en els nivells d'estrògens (2, 3).

Els nivells reduïts d'estrògens són especialment evidents a la menopausa, un estat d'hipogonadisme hipergonadotròfic i amenorrea acompanyat per un decliu progressiu en la funció ovàrica, una pèrdua de la protecció estrogènica, i canvis en l'hormona fol·liculostimulant (FSH; hormona estimulant del fol·licle o folitropina) i l'hormona luteïnitzant (LH, també coneguda com a hormona luteostimulant) (2).

D'altra banda, els nivells elevats de FSH han estat àmpliament considerats un marcador de pèrdua de funció ovàrica i s'han associat amb una pobra reserva ovàrica a qualsevol edat en què aquest fet succeeix (44). A més, diversos estudis en medicina

reproductiva han emfatitzat el valor de la ràtio FSH/LH com a biomarcador. La ràtio FSH/LH prediu la resposta a estimulació ovàrica controlada (45, 46), així com els resultats de la fecundació *in vitro* (47, 48), inclús quan els nivells de FSH es troben en els límits de la normalitat (49).

No obstant això, fins a data d'avui, no es disposa d'estudis que investiguin l'associació entre nivells de FSH, LH, la ràtio FSH/LH i nivells d'hormones gonadals i la millora clínica o resposta antipsicòtica, particularment en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia.

2-OBJECTIUS I HIPÒTESIS

Objectius

Estudi 1

Objectiu principal

- ✓ Determinar si la resposta antipsicòtica en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia difereix d'acord a la influència de l'exposició acumulada d'estrògens al llarg de la vida i altres factors clínics i reproductius.

Objectius secundaris

- ✓ Investigar quines dimensions psicopatològiques responen millor en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia.
- ✓ Investigar quines variables clíniques i reproductives influeixen millor les diferents dimensions psicopatològiques en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia.

Estudi 2

Objectiu principal

- ✓ Investigar la relació entre FSH, LH, la ràtio FSH/LH i els nivells d'hormones gonadals, i la millora clínica associada a la resposta antipsicòtica en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia.

Objectius secundaris

- ✓ Correlacionar els nivells hormonals amb la millora clínica associada al tractament antipsicòtic, de forma separada, en els cinc dominis simptomàtics de l'esquizofrènia (positiu, negatiu, excitació, depressiu i cognitiu) en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia.
- ✓ Determinar l'associació entre els nivells hormonals i el canvi en el funcionament social i personal en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia.

Hipòtesis

Estudi 1

- ✓ Una major exposició acumulada als estrògens al llarg de la vida en la dona postmenopàusica amb esquizofrènia s'associarà a una millor resposta antipsicòtica. L'exposició acumulada als estrògens al llarg de la vida és determinada aproximadament per la duració del període comprès entre la menarquia i la menopausa; essent més perllongat aquest període, més elevada serà la protecció conferida pels estrògens, i per tant, es preveu una resposta antipsicòtica superior.

Estudi 2

- ✓ Els nivells d'hormones gonadals i una ràtio FSH/LH elevada s'associaran amb la millora clínica en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia, en alguns símptomes psicopatològics més que en d'altres. Particularment, nivells elevats de FSH, marcador biològic que indica una menor reserva fol·licular en dones, s'associaran a una escassa millora clínica en dones postmenopàusiques, donat que en aquest període es perd l'efecte protector que conferien els estrògens. Una ràtio FSH/LH elevada, variable indirecte de funció ovàrica, s'associarà per tant a una pitjor resposta antipsicòtica.

3-PARTICIPANTS I MÈTODE

Participants i disseny dels estudis (Estudi 1 i 2)

Les pacients van ser reclutades a la Unitat d'Esquizofrènia de l'Hospital Clínic de Barcelona, una unitat especialitzada que cobreix l'assistència clínica, la recerca i la formació en el camp de l'esquizofrènia i trastorns relacionats en una àrea específica de Barcelona anomenada Unitat Territorial Barcelona Esquerre.

Els estudis que comprenen aquesta tesi doctoral formen part d'un projecte de recerca actiu centrat en l'estudi de la resposta antipsicòtica en esquizofrènia i trastorns relacionats, concretament en un mòdul de factors neurohormonals i genètics que influeixen la resposta terapèutica en l'esquizofrènia.

Es tracta d'un estudi observacional prospectiu amb seguiment a 12 setmanes en pacients dones postmenopàusiques diagnosticades d'esquizofrènia i trastorns relacionats en el que es va estudiar l'efectivitat dels tractaments antipsicòtics administrats dins de les dosis de fitxa tècnica i segons la pràctica clínica habitual. Es van incloure pacients postmenopàusiques que presentaven símptomes psicòtics, que seguien control clínic i que van iniciar tractament de forma naturalística amb dosis flexibles de fàrmacs antipsicòtics.

Breument, això significa que el tractament assignat a les pacients es va basar purament en criteris clínics tals com l'efectivitat prèvia a tractaments antipsicòtics i la tolerabilitat, ja que aquestes pacients no es van incloure en cap intervenció de tipus experimental. En el moment de la inclusió a l'estudi, totes les pacients van rebre el nou

tractament antipsicòtic després d'un període previ de *cross-tapering* de 2-3 setmanes, en el que el tractament poc efectiu va ser reduït fins a la seva retirada i de forma simultània es va iniciar progressivament el nou tractament antipsicòtic.

Criteris d'inclusió i exclusió (Estudi 1 i 2)

Els criteris d'inclusió a l'estudi van ser:

- Pacients diagnosticades d'esquizofrènia que complien criteris DSM-IV-TR validats mitjançant l'ús de l'entrevista estructurada SCID-I.
- Pacients majors de 18 anys i postmenopàusiques d'acord amb els criteris de la Societat Internacional de la Menopausa (IMS).
- Puntuació en l'escala PANSS total de com a mínim 60 punts.
- Les pacients incloses realitzaven seguiment clínic en el moment de l'inici de l'estudi i van requerir un canvi d'antipsicòtic per empitjorament clínic.
- Totes les pacients van rebre informació sobre la naturalesa observacional de la recerca i van signar el consentiment informat de l'estudi.

Els criteris d'exclusió de l'estudi varen ser:

- Pacients premenopàusiques d'acord amb els criteris de la Societat Internacional de la Menopausa (IMS).

- Diagnòstic previ de retard mental, psicosi orgànica o comorbiditat amb un altre trastorn mental sever i /o seqüeles greus de: insuficiència renal, insuficiència hepàtica, malaltia cardiovascular, malaltia pulmonar, endocrinopatia, neoplàsia, malaltia infecciosa.
- Altres criteris d'exclusió: deteriorament cognitiu greu.

Variables recollides i instruments d'avaluació clínica (Estudi 1 i 2)

A nivell basal es va recollir informació relativa a variables sociodemogràfiques i clíniques.

Variables sociodemogràfiques: edat, sexe, nivell educatiu, estat civil, activitat laboral, etc.

Variables clíniques: es va incloure informació relativa a l'edat d'inici del trastorn, duració de la psicosi no tractada (DUP), nombre i duració dels episodis psicòtics anteriors, nombre d'ingressos hospitalaris, tractaments previs i presència d'efectes secundaris, hàbits tòxics, consum de nicotina i cafeïna en particular, antecedents familiars de trastorns psiquiàtrics i presència de síndrome metabòlica.

Les mesures antropomètriques van ser obtingudes per infermeres especialitzades en l'àrea de salut mental. Aquestes mesures van incloure: pes, talla i circumferència abdominal. L'Índex de Massa Corporal (IMC) va ser calculat mitjançant l'equació: $\text{pes (kg)} / \text{talla (m)}^2$.

A nivell basal i a les 12 setmanes de seguiment, es van administrar els següents instruments d'avaluació clínica: Escala de les Síndromes Positiva i Negativa (50,51) (PANSS; *Positive and Negative Syndrome Scale*) per símptomes psicòtics, l'escala de Funcionament Social i Personal (52,53) (PSP; *Personal and Social Performance Scale*) per avaluar funcionalitat i l'escala d'Impressió Clínica Global (54,55) (CGI; *Clinical Global Impression Scale*).

La resposta antipsicòtica, en l'estudi 1, es va definir com una reducció en la puntuació total de l'escala PANSS superior o igual al 30% respecte al valor basal, d'acord als criteris de resposta antipsicòtica de Fleischhacker i col.laboradors (56).

Les dosis equivalents d'antipsicòtics es van expressar en mg d'olanzapina per als antipsicòtics que rebien les pacients en el moment de la seva inclusió a l'estudi, d'acord amb els criteris més recents publicats per Leucht i col.laboradors (57).

L'escala PANSS és un dels instruments més utilitzats i reconeguts per avaluar la simptomatologia psicòtica en pacients amb esquizofrènia i trastorns relacionats. És una escala heteroadministrada formada per 30 ítems que s'agrupen en tres factors: síndrome positiva (7 ítems), síndrome negativa (7 ítems) i psicopatologia general (16 ítems). A més, constitueix un instrument útil per l'avaluació del canvi dels símptomes psicòtics en estudis centrats en la resposta terapèutica. En particular, vam aplicar el model de van der Gaag dels 5 factors de la PANSS, amb l'objectiu d'estudiar les cinc dimensions psicopatològiques de l'esquizofrènia (58). Aquest model consta dels següents factors: positiu, negatiu, excitació, depressió/ansietat i cognitiu (58, 59).

L'escala PSP és un instrument vàlid i fiable d'avaluació del funcionament social i personal en pacients amb esquizofrènia. Està formada per quatre dimensions o

dominis: l'autocura del pacient, activitats socials habituals incloent treball i estudi, relacions personals i socials, i comportaments pertorbadors i agressius. En un segon pas es sumen les puntuacions dels 4 dominis per a obtenir una puntuació total que oscil·la entre zero i cent. Una major puntuació en l'escala PSP indica un millor funcionament global.

L'escala CGI per esquizofrènia s'utilitza per avaluar la gravetat del pacient i el grau de canvi en el curs de la malaltia relacionat amb el tractament. És un instrument psicomètric heteroadministrat, útil i fiable format per dues parts: I. Escala de gravetat de la malaltia i II. Escala de grau de canvi. Ambdues parts estan formades per 5 subescales: positiva, negativa, depressiva, cognitiva i global, que inclouen un sistema de respostes codificat mitjançant una escala de tipus Likert de 7 punts, essent 1-normal i 7-greu per l'Escala de Gravetat (I), i 1-moltíssim millor i 7-moltíssim pitjor per l'Escala de grau de canvi (II). La primera part de l'escala va ser administrada en el moment d'inclusió a l'estudi (avaluació basal) i la segona part al final de l'estudi (avaluació setmana 12).

Monitorització de nivells plasmàtics d'antipsicòtics

El compliment adequat del tractament antipsicòtic va ser registrat mitjançant la monitorització de nivells plasmàtics d'antipsicòtics a les 4 setmanes de seguiment a l'estudi. Una infermera especialitzada en salut mental va extraure 5 mL de sang venosa a tots els pacients, entre les 8.00h-10.00h, abans de la presa de tractament del matí.

Les mostres van ser remeses immediatament al laboratori de Farmacologia i Toxicologia del Servei de Bioquímica i Genètica Molecular de l'Hospital Clínic de

Barcelona, on es van realitzar les determinacions mitjançant Cromatografia Líquida d'Alta Resolució (HPLC/DAD).

Es van analitzar els nivells plasmàtics dels següents antipsicòtics: risperidona, paliperidona (9-OH-R), olanzapina i desmetilolanzapina, quetiapina, risperidona injectable de llarga durada, palmitat de paliperidona, aripiprazol i dehidroaripiprazol, ziprasidona, clozapina i norclozapina, i haloperidol. La monitorització dels nivells plasmàtics d'antipsicòtics abans esmentats va permetre confirmar el compliment o incompliment dels pacients a la medicació antipsicòtica prescrita, al menys durant la setmana que precedeix a l'extracció sanguínia, i va resultar una variable d'interés en quant va permetre discutir de forma fefaent els resultats en resposta clínica.

Les concentracions plasmàtiques dels antipsicòtics injectables de duració perllongada també van ser obtingudes, ja que alguns dels pacients van rebre combinació d'antipsicòtics, essent un d'ells un antipsicòtic oral i el segon un antipsicòtic injectable de llarga durada. En aquest casos, la monitorització de nivells plasmàtics d'antipsicòtics va permetre assegurar el compliment dels pacients respecte als fàrmacs administrats via oral.

Determinacions de nivells hormonals (Estudi 2)

Per a la determinació i posterior anàlisi de nivells hormonals, una infermera especialitzada en salut mental va extreure a nivell basal 20 mL de sang a tots els pacients per punció venosa antecubital, a les 8-9 h del matí. Les mostres van ser enviades al laboratori de Bioquímica i Genètica Molecular de l'Hospital Clínic de Barcelona.

Es van determinar els nivells hormonals de: Hormona fol·liculostimulant (FSH), Hormona luteïntzant (LH), estradiol (E2), progesterona, testosterona, índex de testosterona lliure, Globulina Lligada a Hormones Sexuals (SHBG).

La determinació de FSH, LH, estradiol, progesterona i SHBG en sèrum es va realitzar mitjançant immunoassajos de quimiluminiscència automatitzats en l'instrument Advia Centaur XP (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, USA).

D'altra banda, la determinació de testosterona es va realitzar en sèrum mitjançant un immunoassaig de quimiluminiscència automatitzat en l'instrument Cobas (Roche Diagnostics Ltd., Indianapolis, IN, USA).

Anàlisi estadística (Estudis 1 i 2)

Es van realitzar les anàlisis estadístiques adequades a la naturalesa de les variables implicades en la comprovació de cada hipòtesi i l'exploració dels objectius descrits. Totes les variables van ser introduïdes a les bases de dades prèviament dissenyades segons el programa SPSS v.19.9 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) i van ser explotades estadísticament utilitzant aquest mateix programa.

Per a la comprovació de la **hipòtesi 1**, les anàlisis estadístiques realitzades s'indiquen a continuació. Les diferències de les mitjanes entre les puntuacions basals i a la setmana 12 es van calcular per a totes les escales i subescales d'avaluació (PANSS, PSP i CGI). Donat que les variables contínues no seguien una distribució normal, les comparacions de les diferències de mitjanes entre dones responedores i no-responedores es van realitzar mitjançant el test U de Mann-Whitney. Les comparacions de les proporcions, o variables categòriques, entre les dones responedores i no-responedores es

van realitzar utilitzant el test χ^2 . Amb la finalitat d'investigar l'efecte de potencials predictors de la resposta antipsicòtica en ambdós grups es van realitzar models de Regressió Logística Binària (*forward stepwise*, mètode Wald), considerant el percentatge de resposta (responedores, no responedores) com a variable dependent; mentre que l'exposició acumulada als estrògens al llarg de la vida, les dosis actuals d'antipsicòtics expressades en equivalents d'olanzapina, el nombre d'episodis psicòtics previs, l'índex de massa corporal (IMC) basal, tabaquisme, i temps transcorregut des de la menopausa, van ser incloses en el model com a potencials factors mediadors de la resposta antipsicòtica. D'altra banda, per a estudiar l'efecte de les variables clíniques i reproductives en el canvi de les puntuacions en les diferents subescales de PANSS, es van realitzar models de regressió lineal (*stepwise method*) incloent com a covariables els factors abans esmentats. Pel que fa a les variables contínues que no varen mostrar una distribució normal, aquestes es van transformar logarítmicament abans de realitzar els models de regressió.

Per a la comprovació de la **hipòtesi 2**, es van realitzar les següents aproximacions estadístiques. Amb la finalitat d'estudiar l'associació entre el canvi en símptomes psicopatològics mesurats per les diferents escales i subescales (PANSS, PSP i CGI) al llarg del seguiment i els nivells basals d'hormones en sèrum, es van calcular coeficients de correlació no paramètrics. En un segon pas, es van aplicar anàlisis de correlació parcial per investigar la relació entre els canvis en les puntuacions d'escales i subescales d'avaluació i els nivells sèrics d'hormones, introduïnt en el model com a covariables els següents factors: durada del trastorn, dosis d'antipsicòtics expressades en equivalents d'olanzapina, índex de massa corporal (IMC) i tabaquisme. Per a la ràtio FSH/LH, les anàlisis de correlació van ser realitzades d'acord a les recomanacions de

Sollberger i Ehlert (60). Per tant, la ràtio FSH/LH va ser transformada logarítmicament abans de realitzar les anàlisis pertinents. Donat el nombre elevat de correlacions realitzades en les anàlisis de correlació parcial, es va dur a terme una correcció de Bonferroni per a controlar els resultats per l'efecte de les comparacions múltiples (61).

4-RESULTATS

Hipòtesi 1

González-Rodríguez A, Catalán R, Penadés R, Ruiz Cortés V, Torra M, Seeman MV, Bernardo M. Antipsychotic Response Worsens With Postmenopausal Duration in Women With Schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 2016 Dec;36(6):580-587.

En aquest estudi de seguiment a 12 setmanes, hem reforçat la rellevància dels factors clínics i reproductius en la resposta antipsicòtica en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia. Prèviament a l'estudi de la influència d'aquests factors en la resposta terapèutica, hem caracteritzat dos grups de dones amb esquizofrènia en la menopausa: responedores i no responedores.

Al final del període de l'estudi, el 66% de les dones van ser responedores a antipsicòtics. L'anàlisi de regressió logística binària va identificar el temps transcorregut des de la menopausa com a predictor significatiu de la resposta antipsicòtica global a les 12 setmanes de tractament. En d'altres paraules, un període més perllongat des de la menopausa es va associar negativament i de forma significativa amb la resposta antipsicòtica en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia.

D'altra banda, les anàlisis de regressió lineal van identificar el tabaquisme i l'exposició acumulada d'estrògens al llarg de la vida com a dos predictors de canvi en símptomes psicòtics negatius. El tabaquisme i el temps transcorregut des de la menopausa es van associar positivament amb una millora en símptomes d'excitació, i el

tabaquisme es va associar positivament amb una millora en símptomes cognitius i depressius.

Aquestes troballes suggereixen que les dones amb esquizofrènia, no només presenten una davallada en la resposta antipsicòtica en el moment de la menopausa, sinó que presenten un decliu progressiu en la resposta durant el període de la postmenopausa.

Els resultats de l'estudi emfatitzen la necessitat d'estudiar la base neurobiològica de la resposta antipsicòtica en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia, i d'investigar el paper dels receptors estrogènics i nicotínics en la resposta terapèutica en aquesta població.

Hipòtesi 2

González-Rodríguez A, Bernardo M, Penadés R, Arias B, Ruiz Cortés V, Seeman MV, Catalán R. Do FSH/LH ratio and gonadal hormone levels predict clinical improvement in postmenopausal schizophrenia women? Arch Womens Ment Health. 2017; 20(5):613-620.

En aquest estudi, es van investigar les potencials correlacions entre els nivells sèrics d'hormones gonadals, FSH, LH, i la ràtio FSH/LH amb la millora clínica associada al tractament antipsicòtic en una mostra de dones postmenopàusiques amb esquizofrènia.

Les anàlisis de correlació parcial realitzades van identificar una correlació positiva entre la millora en símptomes psicòtics positius, mesurats mitjançant la subescala positiva de l'escala PANSS, i la ràtio FSH/LH. D'altra banda, es va trobar una correlació positiva entre l'empitjorament global i en símptomes cognitius, mesurats ambdues per l'escala CGI, i la ràtio FSH/LH. Els nivells sèrics de testosterona es van associar positivament amb la millora clínica, particularment en símptomes psicòtics positius (subescala positiva PANSS), i es va trobar una tendència a una correlació positiva entre els nivells de testosterona i la millora en símptomes negatius (subescala negativa PANSS). No obstant això, després de corregir els resultats per l'efecte de les comparacions múltiples (correcció Bonferroni, $p < 0.0007$), les correlacions inicials no van ser estadísticament significatives.

Globalment, els resultats de l'estudi 2 indiquen que, malgrat els assajos hormonals realitzats en aquesta petita mostra no es van associar amb la millora clínica en cap dels

dominis simptomàtics en esquizofrènia, es recomana dur a terme nous estudis focalitzats en ràtios compreses per hormones gonadals, adrenals i hipofisàries com a potencials marcadors de resposta antipsicòtica en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia.

5-ARTICLES

Antipsychotic Response Worsens With Postmenopausal Duration in Women With Schizophrenia

Alexandre González-Rodríguez, MD,* Rosa Catalán, MD, PhD,* Rafael Penadés, PhD,*
Victoria Ruiz Cortés, BN,† Mercè Torra, PhD,‡ Mary V. Seeman, MD, DSc,§ and Miquel Bernardo, MD, PhD*

Background: The loss of estrogens in the menopause may lead to increased vulnerability for psychotic relapse, poor clinical outcome, and a need for increased antipsychotic dose. However, confounders such as cumulative estrogen exposure and time since menopause have been inadequately studied. Our aim was to investigate potential variables capable of influencing antipsychotic response in a sample of postmenopausal women with schizophrenia.

Methods: Sixty-four postmenopausal schizophrenic women were followed in a 12-week prospective treatment-by-clinical requirement study. Duration of reproductive years was considered an indirect measure of lifetime cumulative estrogens exposure. Psychopathological assessment included the following: Positive and Negative Syndrome Scale, Personal and Social Performance, and Clinical Global Impression-Schizophrenia Scale. Response was defined as a reduction of 30% or more of Positive and Negative Syndrome Scale total scores. Antipsychotic adherence was assessed by plasma level monitoring at 4 weeks. Regression analyses were performed to investigate the association between potential confounding factors and antipsychotic response.

Results: Forty-two participants (66%) were found to be antipsychotic responders. Time since menopause was significantly and negatively associated with overall antipsychotic response, explaining almost 42% of the variance of the model used. Smoking and cumulative estrogen exposures were associated with improvement in negative symptoms. Smoking and time since menopause were associated with improvement in excitement symptoms, and smoking was positively associated with improvement in depressive and cognitive symptoms.

Discussion: Time since menopause was significantly negatively associated with antipsychotic response in postmenopausal schizophrenic women, suggesting a decline in antipsychotic response after menopause. The neurobiological basis for antipsychotic response may include a role for estrogen and nicotine receptors.

Key Words: schizophrenia, psychosis, estrogen exposure, menopause, antipsychotic response

(*J Clin Psychopharmacol* 2016;36: 580–587)

For many decades, the search for sex differences in schizophrenia has been a focus of interest in psychiatric research. Although most of findings have been considered contradictory and frequently inconclusive, most studies reported an earlier age at onset in men than in women and a relatively more robust response to antipsychotics in women.^{1–4}

From the *Barcelona Clinic Schizophrenia Unit, Neurosciences Institute, Hospital Clinic of Barcelona, Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona, CIBERSAM, IDIBAPS; †Neurosciences Institute, ‡Biochemistry and Molecular Genetics Department, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain; and §Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada.

Received March 11, 2016; accepted after revision July 13, 2016.

Reprints: Alexandre González-Rodríguez, MD, Barcelona Clinic Schizophrenia Unit, Neurosciences Institute, Hospital Clinic of Barcelona, Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona, 170, Villarroel St, 08036 Barcelona, Spain (e-mail: ALGONZAL@clinic.ub.es).

Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
ISSN: 0271-0749

DOI: 10.1097/JCP.0000000000000571

Furthermore, epidemiological studies have found a second peak of incidence in women at the time of menopause. In addition, younger women with schizophrenia seem to exhibit a better clinical course than menopausal women.^{5–7} Significantly, research on first episodes of psychosis patients support the finding that later menarche is associated with an earlier age of psychosis onset. Cohen et al,⁸ aiming to determine whether age at puberty influences psychosis onset, found that earlier puberty was a predictor of later onset of schizophrenia in women but not in men.

The previously mentioned findings support the estrogen protection hypothesis of schizophrenia that postulates a protective role for estrogens in the onset and development of the disease, thus explaining sex differences in age at onset.^{9,10}

With regard to sex differences in the psychopathology of emerging psychosis (ie, first-episode psychosis and at-risk individuals), recent research has found that contrary to earlier findings, the prominence of negative symptoms in men and affective symptoms in women tends to disappear after correction for confounding factors, such as cannabis use, age, and doses of antipsychotics and antidepressants, and also after adjustment for multiple testing.^{2,11} However, larger studies are warranted to replicate these findings. On the other hand, several studies have also attempted to elucidate whether sex differences in antipsychotic response can be found in schizophrenic patients. Specifically, as a part of the Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study, Usall et al¹² reported sex to be a clinical predictor of antipsychotic response in a sample of outpatients with schizophrenia. Particularly, the investigators found that women responded better than men to antipsychotic treatment in all symptom dimensions (ie, positive, negative, depressive, and cognitive).

Other recent studies have also provided evidence for an effect of sex on antipsychotic response. For instance, Goldstein et al¹³ reanalyzed an international clinical trial investigating differences in treatment response among schizophrenic patients receiving olanzapine and haloperidol and, for the first time, controlled for age at illness onset and menopausal status in women. These authors found that women needed lower doses of antipsychotics compared with men and that premenopausal women showed a better antipsychotic response than postmenopausal women, irrespective of the treatment received and the duration of illness. Recent reviews have further discussed these findings. Abel et al¹⁴ considered the possibility that poor antipsychotic response in postmenopausal schizophrenic women was caused by sex hormones but emphasized that the relationship between the two was complex. Seeman⁷ proposed a potential explanation for these differences in treatment response and the effect of menopause. Seeman pointed to pharmacodynamic and pharmacokinetic changes that take place at the time of menopause, for instance, changes in metabolic pathways that are influenced by estrogen-dependent factors.

Several researchers have reported an association between reduced sex hormonal levels and exacerbations of psychotic symptoms in schizophrenia and related disorders in women.^{7,15} A hypoestrogenism hypothesis has been suggested as an attempt to explain the fact that many women with schizophrenia show more

symptoms at menopause. This would imply the need for increasing the dose of antipsychotics at this time.⁵

The age of onset of menopause in women is influenced by several endogenous and exogenous factors, especially smoking status and body mass index (BMI),^{16–19} suggesting that both these variables should be controlled when analyzing the potential effect of menopause on clinical outcomes.

Another important factor potentially influencing antipsychotic response and in line with the hypoestrogenism hypothesis is lifetime estrogen exposure.^{4,7,10} Lifetime estrogen exposure is approximately determined by the duration of the period between menarche and menopause; the longer this period, the higher the protection conferred by estrogens and by implication, a superior antipsychotic response. However, to the best of our knowledge, few studies have looked into this variable or controlled for it when studying antipsychotic response.

Our aim, therefore, was to determine whether antipsychotic response in postmenopausal women with schizophrenia differed according to the influence of cumulative estrogen exposure and other potentially confounding factors. A second objective was to investigate which symptom dimensions responded best in our sample and what variables best influenced them.

METHODS

Participants and Study Design

Patients were recruited through the Barcelona Clinic Schizophrenia Unit, a specialized unit focusing on clinical care, research, and training in the field of schizophrenia and related disorders and representing a specific catchment area in Barcelona. The present study is a part of an ongoing investigation on antipsychotic response in schizophrenia and related disorders. The research was approved by the ethics committee of the Hospital Clinic (Ref. 2011/6635), and all patients gave their written informed consent to take part in the research. Sixty-six patients accepted to participate, and 2 of them were lost at follow-up.

Sixty postmenopausal outpatient women with schizophrenia and 4 patients diagnosed with schizoaffective disorder completed a 12-week prospective treatment-by-clinical requirement study. In brief, that means treatment assignment was based on purely clinical criteria (ie, previous effectiveness or tolerability) because the study did not include any experimental intervention. Inclusion criteria were as follows: (1) 18 years and older, (2) being postmenopausal according to the International Menopause Society criteria, (3) meeting *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*, criteria for schizophrenia and related disorders, (4) patients who required a switch of antipsychotics because of lack of effectiveness, and (5) a score of at least 60 on the total PANSS scale. When lack of effectiveness was identified, the clinician selected antipsychotic treatment according to the clinical practice and personalized to the previous history of effectiveness and drug tolerability for each patient. At the time of the study inclusion, all patients were receiving the new antipsychotic drug after a previous cross-tapering period of 2 weeks, where the dose of the ineffective antipsychotic was slowly reduced and the new drug was slowly introduced. Patients with a previous diagnosis of mental retardation or organic psychosis were excluded.

In brief, at the time of the study inclusion, 51 patients (79.7%) were treated with antipsychotics in monotherapy and 13 (20.3%) received antipsychotic polytherapy. Antipsychotic prescription has been described in detail as follows: 5 patients were treated with clozapine; 11 patients with risperidone; 10 patients with aripiprazole; 11 patients with olanzapine; 16 patients with

quetiapine; 4 patients with paliperidone; 15 with paliperidone palmitate; 3 with risperidone long-acting injection; 2 patients with trifluoperazine; 2 patients with haloperidol; and 1 patient with levomepromazine.

Sociodemographic and clinical data were recorded at baseline. These included the following: marital status, employment status, educational level, age at onset, duration of illness, duration of untreated psychosis, number of previous psychotic episodes and admissions, and cigarette smoking. Anthropometric measurements were also assessed by trained and specialized nurses in the field of psychiatry. These measures included weight, height, and waist circumference measurements. Body mass index was calculated using the equation: weight (kilograms)/height (meters)².

All patients were asked about menarche age,²⁰ menopause age,²¹ current/past use of hormonal replacement therapies (ie, raloxifene, tamoxifen), and other contraceptives (ie, oral, injectable, or intrauterine contraceptive devices), events such as pregnancies, and ovarian cysts. Duration of reproductive years (menopause age minus age at menarche) was considered to be an indirect measure of lifetime cumulative exposure to estrogens,^{4,22} and time since menopause (current age minus age at menopause) was also calculated. Menopause was defined as a medical or surgical complete cessation of menses, excluding those cases of drug-induced amenorrhea.

Dose equivalents for current antipsychotic treatment were calculated for those antipsychotics received at the time of the study inclusion, according to the most recent criteria published by Leucht et al.²³

Psychopathological Assessment

At baseline and at 12 weeks, the following assessment measures were taken: the 5 factors model of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)^{24–27} for psychotic symptoms, the Personal and Social Performance Scale (PSP)^{28,29} for functionality, and the Clinical Global Impression-Schizophrenia Scale (CGI-SCH).^{30,31} Antipsychotic response was defined as a reduction of 30% or more of total PANSS score from the baseline to endpoint.³²

The PANSS scale is a well-recognized psychometric instrument for assessing psychotic symptoms in patients with schizophrenia.²⁴ It is an observer-rated scale consisting of 30 items grouped into the following 3 factors: positive syndrome (7 items), negative syndrome (7 items), and general psychopathology (16 items), and it has been considered a useful instrument for assessing the change in psychotic symptoms in studies focusing on antipsychotic response. However, the 3 factorial structures of PANSS has not been widely accepted, so we applied the Spanish Version²⁵ with its 5-factor model,²⁷ which includes the following 5 psychopathological dimensions: positive, negative, excitement, depression/anxiety, and cognition.

The PSP scale is a valid and reliable instrument for assessing the personal and social functioning in patients with schizophrenia.²⁸ It consists of the following 4 subdimensions or domains: self-care, socially useful activities (eg, work and study), personal and social relationships, and disturbing and aggressive behaviors. The scores of the previously mentioned domains are added to obtain a total score, which ranges from 0 to 100, a higher score indicating better overall function. We used the Spanish validation of the PSP scale.²⁹

The CGI for schizophrenia (CGI-SCH) has been widely used to assess the severity and the degree of change in the course of schizophrenia as related to treatment.^{30,31} It is a clinician global rating, considered useful and reliable. The first part of the CGI, namely, severity of illness (1), and the second, degree of change

(2), comprise the following 5 subscales: positive, negative, depressive, cognitive, and global, and they include a system for responding using a 7-item Likert scale. In the first part (1), scores range from 1 (normal) to 7 (severe), and in the second part (2), 1 to 7 indicate degrees of change, 1 (very much improved) and 7 (very much worse).

Plasma Level Monitoring of Antipsychotics

Adequate adherence to the antipsychotic prescription was ascertained by monitoring plasma levels of antipsychotics at the 4-week follow-up. The determinations were performed in the laboratory of pharmacology and toxicology at the Service of Biochemistry and Molecular Genetics at our center, using high-resolution liquid chromatography (HPLC/DAD). Plasma concentrations of the following antipsychotics were analyzed: risperidone, paliperidone (9-OH risperidone), olanzapine and desmethyl olanzapine, quetiapine, risperidone long-acting injection, paliperidone palmitate (9-OH risperidone), aripiprazole and dehydroaripiprazole, ziprasidone, clozapine and norclozapine, and haloperidol. Measurement of antipsychotic plasma levels allowed us to confirm the adherence of patients to their antipsychotic medications, at least during the week preceding the blood draw.

Plasma concentrations of long-acting injectable antipsychotics were also obtained, because some patients were receiving a combination of antipsychotics, being one of them an oral antipsychotic and the second would be a long-acting antipsychotic.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed by using IBM SPSS Statistics, Version 19 (SPSS, Chicago, Ill). The mean differences from baseline and endpoint scores were computed for all the assessment scales and subscales (ie, PANSS, PSP, and CGI). Because of the nonnormal distribution found for the continuous variables, comparisons of mean differences between responders and nonresponders were performed by means of the Mann-Whitney *U* test. Furthermore, comparisons of proportions between responders and nonresponders were conducted by using the χ^2 test.

Binary Logistic Regression models (forward stepwise, Wald method) were used to investigate the effect of potential predictors on the percentage of response within groups, where percentage of response (responder vs nonresponders) served as the dependent variable, and cumulative estrogen exposure, current olanzapine equivalent doses, past number of psychotic episodes, baseline BMI, smoking, and time since onset of menopause were included as mediating factors of antipsychotic response. With the main goal of investigating the relationship between changes in mean scores of the assessment scales and subscales, additional linear regression models (stepwise method) were performed including the same mediating factors as covariates.

When the distribution of the continuous variables was not normally distributed, logarithmic transformation was conducted before conducting regression models.

RESULTS

Univariate Comparisons Between Responders and Nonresponders at Follow-Up

At 12 weeks, 42 patients (65.6%) were confirmed as responders and 22 (34.4%) as nonresponders.

Sociodemographic, clinical characteristics, and baseline scores on the assessment scales of the total sample and by groups are shown in Table 1.

No statistically significant univariate differences between responders and nonresponders were found regarding age, marital status, educational level or employment status, nor clinical variables, such as age at onset of disorder, number of previous admissions and episodes, nor currently required olanzapine equivalent doses according to the criteria by Leucht et al.²³ When uncorrected for potential influencing factors, responders had higher scores only in the baseline PANSS excitement subscale compared with nonresponders ($P = 0.047$). No other statistically significant differences in baseline psychopathological symptoms were found between both the 2 groups.

Although no statistically significant differences were found between both groups in terms of age at menarche, age at menopause, cumulative estrogen exposure, or anthropometric measures (ie, weight, height, and BMI), responders were closer to the time of menopause onset than nonresponders ($P = 0.008$). That means responders showed a shorter interval between age at menopause and current age than nonresponders. Furthermore, no differences were found according to other reproductive factors (ie, hormone replacement therapy: raloxifene, etc) between both groups. One patient who responded received raloxifene, which was prescribed by a gynecologist, and 1 patient who did not respond was treated with tamoxifen, because she had a previous history of breast cancer.

Binary Logistic Regression Analysis for Antipsychotic Response

Results of binary logistic regression analysis are presented in Table 2.

Binary logistic regression analysis (forward stepwise, Wald method) identified time since menopause ($P = 0.017$) as a significant predictor of antipsychotic response at 12 weeks. The entire model was statistically significant ($\chi^2 = 10.185$, $P = 0.006$), explaining 42% (R^2 Nagelkerke = 0.419) of the variance from the model.

Linear Regression Analysis for Psychopathological Symptoms

Results of linear regression analyses are shown in Table 3.

Linear regression analysis (stepwise method) model identified requirements of antipsychotic doses (expressed in olanzapine equivalents; $t = 2.171$, $P = 0.039$) as clinical predictor of mean changes in PANSS positive symptoms, however, explaining only 11% ($R^2 = 0.113$) of the variance from the model ($F = 4.713$, $P = 0.039$).

Smoking ($t = 2.271$, $P = 0.031$) and cumulative estrogen exposure ($t = -2.709$, $P = 0.012$) were identified as 2 clinical predictors of mean changes in PANSS negative symptoms. This model was statistically significant ($F = 6.451$, $P = 0.005$) and explained 27% ($R^2 = 0.273$) of the variance from the model.

Furthermore, PANSS excitement symptoms were significantly associated with time since menopause ($t = -3.053$, $P = 0.005$) and smoking ($t = 4.031$, $P < 0.001$), explaining almost 36% ($R^2 = 0.364$) of the variance from the model ($F = 9.292$, $P = 0.001$).

Smoking ($t = 2.396$, $P = 0.024$) was weakly associated with response in PANSS depressive symptoms. This model was statistically significant ($F = 5.739$, $P = 0.024$) with a low predictive value ($R^2 = 0.149$).

Regression analysis also identified smoking ($t = 3.073$, $P = 0.005$) as a predictor of response in PANSS cognitive symptoms. This model was statistically significant ($F = 9.442$, $P = 0.005$) with less predictive value than the second and third previous models ($R^2 = 0.225$).

TABLE 1. Characteristics of the Total Sample, Responders, and Nonresponders (N = 64)

Variables	Whole Sample (n = 64)	Responders (n = 42)	Non-Responders (n = 22)	Statistics
Sociodemographics				
Age, mean (SD)	60.86 (9.67)	59 (9.54)	61.83 (9.71)	$U = 364.5, Z = -1.381, P = 0.167$
Marital status, n (%)				$\chi^2 = 3.201, df = 4, P = 0.525$
Married/partner	18 (28.1)	14 (33.3)	4 (18.2)	
Separated	2 (3.1)	1 (2.4)	1 (4.5)	
Widowed	11 (17.2)	8 (19)	3 (13.6)	
Divorced	4 (6.3)	3 (7.1)	1 (4.5)	
Single	29 (45.3)	16 (38.1)	13 (59.1)	
Employment status, n (%)				$\chi^2 = 4.102, df = 4, P = 0.392$
Employed	11 (17.2)	8 (19)	3 (13.6)	
Unemployed	4 (6.3)	2 (4.8)	2 (9.1)	
Retired	19 (29.7)	15 (35.7)	4 (18.2)	
Disabled	29 (45.3)	29 (45.3)	13 (59.1)	
Family caregiver	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0)	
Educational level, n (%)				$\chi^2 = 7.628, df = 4, P = 0.106$
No studies	4 (6.3)	3 (7.1)	1 (4.5)	
Primary	18 (28.1)	12 (28.6)	6 (27.3)	
Secondary	20 (31.3)	17 (40.5)	3 (13.6)	
Trained	12 (18.8)	5 (11.9)	7 (31.8)	
Graduate	10 (15.6)	5 (11.9)	5 (22.7)	
Clinical, mean (SD)				
Age at onset	42.08 (16.57)	43.71 (15.96)	39.05 (17.63)	$U = 382.5, Z = -0.988, P = 0.323$
Cumulated years of disorder	18.67 (14.61)	18.07 (13.82)	19.82 (16.28)	$U = 438.5, Z = -0.332, P = 0.74$
DUP, y	3.32 (6.42)	3.76 (7.14)	2.46 (4.71)	$U = 398.5, Z = -0.623, P = 0.533$
No. admissions	1.94 (2.53)	1.67 (1.93)	2.45 (3.39)	$U = 449, Z = -0.190, P = 0.849$
No. previous episodes	3.29 (2.99)	3.12 (2.64)	3.65 (3.7)	$U = 378, Z = -0.649, P = 0.517$
Olanzapine equivalent doses	13.31 (12.73)	12.84 (13.86)	14.25 (10.34)	$U = 347, Z = -0.449, P = 0.654$
Scores in the assessment scales, mean (SD)				
PANSS total	79.45 (13.59)	79.93 (12)	78.55 (16.49)	$U = 436.5, Z = -0.361, P = 0.718$
PANSS positive	19.70 (4.06)	19.86 (3.9)	19.41 (4.44)	$U = 430, Z = -0.454, P = 0.650$
PANSS negative	20.84 (5.56)	20.1 (5.44)	22.27 (5.62)	$U = 356, Z = -1.501, P = 0.133$
PANSS excitement	14.13 (4.46)	14.93 (4.4)	12.59 (4.26)	$U = 322, Z = -1.984, P = 0.047^*$
PANSS depressive	10.56 (3.51)	10.93 (3.29)	9.86 (3.88)	$U = 373.5, Z = -1.257, P = 0.209$
PANSS cognitive	14.21 (4.52)	14.12 (3.93)	14.41 (5.57)	$U = 461, Z = -0.014, P = 0.989$
PSP total	45.73 (12.15)	46.45 (11.83)	44.36 (12.92)	$U = 409.5, Z = -0.744, P = 0.457$
CGI global severity	5.23 (1.00)	5.33 (1.03)	5.05 (0.95)	$U = 389.5, Z = -1.079, P = 0.281$
CGI positive	5.64 (1.10)	5.76 (1.14)	5.41 (1.01)	$U = 370, Z = -1.346, P = 0.178$
CGI negative	3.58 (1.47)	3.40 (1.48)	3.91 (1.41)	$U = 362.5, Z = -536, P = 0.152$
CGI depressive	3.34 (1.43)	3.31 (1.52)	3.41 (1.26)	$U = 339, Z = -1.782, P = 0.592$
CGI cognitive	3.44 (1.34)	3.21 (1.32)	3.86 (1.32)	$U = 389.5, Z = -1.079, P = 0.075$
Reproductive variables, mean (SD)				
Age at menarche	12.76 (1.98)	12.89 (1.97)	12.46 (2.03)	$U = 178, Z = -0.615, P = 0.539$
Age at menopause	48.24 (5.04)	49.44 (3.33)	47.69 (5.61)	$U = 258, Z = -0.449, P = 0.654$
Cumulated estrogen exposure	35.47 (5.6)	34.66 (6.12)	37.38 (3.62)	$U = 150, Z = -1.329, P = 0.184$
Time since menopause	11.75 (9.04)	9.53 (14.72)	13.74 (8.76)	$U = 150, Z = -2.643, P = 0.008^*$
Anthropometric measures, mean (SD)				
Weight	65.56 (13.7)	65.44 (13.87)	65.77 (13.83)	$U = 217.5, Z = -0.344, P = 0.731$
Height	157.98 (7.23)	158.34 (7.27)	157.34 (7.34)	$U = 211, Z = -0.499, P = 0.618$
Waist circumference	96.02 (11.31)	96.02 (9.61)	96 (14.55)	$U = 101.5, Z = -0.556, P = 0.578$
BMI	26.30 (5.03)	26.27 (5.2)	26.37 (4.9)	$U = 208, Z = -0.390, P = 0.696$
Smoking status, mean (SD)				
Cigarettes	10 (15.41)	10.47 (15.91)	9.54 (14.95)	$U = 442, Z = -0.335, P = 0.738$

* $P < 0.05$.

DUP indicates duration of untreated psychosis; U, Mann-Whitney U test.

TABLE 2. Binary Logistic Regression Models (Forward, Wald method) for Variables Predicting Antipsychotic Response

Antipsychotic Response (N = 64)			
Variables in the Equation *		Variables Not Included in the Equation	
Variable	Significance	Variable	Significance
Time since menopause	0.017**	Cumulated estrogen exposure	0.452
Smoking	0.063	Olanzapine equivalent doses	0.956
		BMI	0.390
		No. previous psychotic episodes	0.353

*Variable introduced in step 1 is time since menopause; variable introduced in step 2, smoking.

** $P < 0.05$.

For the remaining scales and subscales, no variables were entered into the models.

Plasma Level Monitoring of Antipsychotics and Adherence

Adequate adherence to the antipsychotic medications was confirmed for 58 (90.63%) of patients. The 6 remaining cases could not be considered adherent attending to plasma level monitoring.

From those 6 patients, 1 patient receiving risperidone was lost at follow-up, 1 patient was treated with levomepromazine, and 1 with trifluoperazine, both of them could not be determined by our laboratory. The patient receiving levomepromazine was admitted at a senior residence, whereas the nursing team ensured the adherence to treatment. One patient treated with quetiapine was nonadherent to the medication, so paliperidone palmitate long-acting injection was initiated. Other patient had no available levels for oral aripiprazole, but a subsequent adherence was confirmed after prescribing aripiprazole long-acting injection. Finally, antipsychotic concentrations could not be determined in 1 patient receiving quetiapine, treatment that was supervised by a family worker.

DISCUSSION

The main goals of this study were to examine antipsychotic response in a sample of postmenopausal women with schizophrenia and to investigate whether age at onset, duration of illness or other clinical variables, and cumulative exposure to estrogens may have an influence on antipsychotic response in this population. As a second objective, we wanted to know which symptom dimensions responded best and what variables best influenced them. Thus, we tested the hypothesis that antipsychotic response in postmenopausal schizophrenic women is positively associated with cumulative estrogen exposure, time since menopause, abstinence from smoking, and low BMI.

Recently, double-blind placebo-controlled trials investigated response in schizophrenic patients receiving paliperidone extended release compared to patients treated with placebo. The authors found that persistence of antipsychotic response may be achieved after continuing antipsychotics beyond 2 weeks of treatment, suggesting that in several cases, antipsychotics should be maintained for several weeks.³³ On the other hand, several studies have reported that schizophrenic women show a faster antipsychotic response and need lower doses of antipsychotics compared with men.^{34–36} A recent review highlighted that women are more likely to achieve a full remission from their first episode of psychosis compared with men,³⁶ but when focusing on postmenopausal schizophrenic women, most studies report that premenopausal women showed a better antipsychotic response compared with postmenopausal women and need lower doses of antipsychotics.⁷ When taking into account the ovarian follicular reserve in women, the notion that women respond faster than men should be better interpreted with caution, because postmenopausal women may have a different pattern of response and perhaps a later time to antipsychotic response. Taking together, these clinical findings suggest that higher levels of estrogens have a protective function in schizophrenic women, an effect that may be missed at the time of menopause, when estrogen levels show a decline. Thus, in the present study, we examined antipsychotic response at 12-week follow-up in a prospective observational design by including postmenopausal schizophrenic women, because lower antipsychotic response rates in postmenopausal women have been reported compared with premenopausal schizophrenic women.⁷

In our sample, antipsychotic response as defined by a reduction of a 30% or more of PANSS total scores³² occurred in 66% of

TABLE 3. Linear Regression Analysis (Stepwise Method) for Mean Changes in Scores of the Assessment Scales and Subscales at 12 Weeks

Dependent Variable	Variables Entered Into the Equation	Adjusted R^2	β	Significance
PANSS positive	Olanzapine equivalent doses	0.113*	0.380	0.039*
PANSS negative	Smoking	0.273**	0.360	0.031*
	Cumulated estrogen exposure		−0.429	0.012*
PANSS excitement	Smoking	0.364*	0.655	<0.001**
	Time since menopause		−0.496	0.005**
PANSS depressive	Smoking	0.149*	0.425	0.024*
PANSS cognitive	Smoking	0.225**	0.502	0.005**
PANSS total	Smoking	0.420**	0.742	<0.001**
	Time since menopause		−0.359	0.028*

* $P < 0.05$.

** $P < 0.01$.

postmenopausal schizophrenic women and no response was observed in 34% of cases. To date, no studies have investigated 12-week antipsychotic response rates in postmenopausal women with schizophrenia. However, a high amount of literature has been focused on gender and sex differences in antipsychotic response in schizophrenic patients. In particular, Smith³⁶ reviewed biological and sociocultural factors contributing to the differences in antipsychotic response between men and women. One of the most representative studies investigating this issue was carried out by Usall et al¹² with a 3-year observational prospective design. The authors found that women showed a faster response to antipsychotics and more fully remission compared with men. Similarly, Goldstein et al¹³ investigated sex differences in antipsychotic response to olanzapine compared with haloperidol. Once again, women showed a better response to antipsychotics compared with men, and when accounting for menopausal status, premenopausal women had a better response compared with postmenopausal women. These findings are in contrast with those reported by Pinals et al,³⁷ who found no significant differences in antipsychotic response between men and women, in a relatively small sample size including 44 schizophrenic patients. On the other hand, Crespo-Facorro et al³⁸ found sex not to be a predictor of antipsychotic response, 59.6% of responders were men and 40.4% were women. In summary, few studies report antipsychotic response rates accounting for sex, or by menopausal status.

No statistically significant differences were found between responders and nonresponders in terms of age at the time of study inclusion, sociodemographic variables, current antipsychotic doses expressed in olanzapine equivalents, or other clinical variables. Nor were there any differences between the 2 groups in age at menarche, age at menopause, or cumulative estrogen exposure. These findings are in seeming contrast with the estrogen protection hypothesis^{6,7} would have predicted better protection against psychosis and, therefore, a potential association between lower required antipsychotic dose or high cumulative estrogen exposure and antipsychotic response. However, an interesting result was found. The responders group was comparatively closer to menopause onset than the nonresponders group; thus, nonresponders were further away in time since menopause. Their low estrogen levels had lasted longer.

Before the correction for confounding factors, in univariate comparisons, antipsychotic responders showed higher baseline scores in the PANSS excitement subscale. By contrast, Robinson et al³⁹ found baseline disorganization not significantly related to antipsychotic response after 1-year follow-up. However, in line with our findings, Crespo-Facorro et al³⁸ found that the baseline severity of general psychopathology, positive, and disorganized symptoms was associated with a better antipsychotic response but highlighted that baseline psychopathological differences between responders and nonresponders may be mediated by some other variables.

In a further step, we looked at smoking status, BMI, cumulative estrogen exposure, currently required olanzapine equivalent doses, and time since menopause as potential covariates in our multivariate analyses. After conducting a binary logistic regression, time since menopause was found to be a significant predictor of the overall antipsychotic response, explaining almost 42% of the variance of the model. This suggests that postmenopausal schizophrenic women may experience a progressive decline of antipsychotic response that is potentially explained by both menopause and its sequelae and adrenopause and its sequelae. Menopause is defined as cessation of menses for at least 12 months,^{40,41} and adrenopause is the name given to the significant decline in serum concentration of adrenal androgens (eg, dehydroepiandrosterone [DHEA], DHEA sulfate,

and androstenedione),^{42–44} the main precursors (in addition to estrogens derived from adipose tissue) of estrogens after menopause. These findings are in agreement with the hypothesis that estrogens confer protection in schizophrenia through direct or indirect effects.⁴⁵ In brief, the effects of sex hormones in schizophrenia have been widely divided into organizational and activational effects.³⁴ First, organizational effects occur during the fetal life and may involve intranuclear estrogen receptors that have an impact on the expression of proteins and thus in brain structures and functions. However, the progressive decline in antipsychotic response in postmenopausal schizophrenia may be better explained by the activational effects of estrogens.^{34,46–48} This hypothesis supports that estrogens have multiple actions on striatal dopamine function; for instance, they may increase the density of dopamine receptor 2 in rats and have an antipsychotic-like effect in humans. After menopause, when estrogens are low, these activational effects and therefore its conferred protection may be lost, a fact that would explain lower antipsychotic response rates at the time of menopause.

A plausible explanation for the subsequent worsening after menopause is that the hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction that accompanies the aging process (adrenopause and menopause)⁴⁴ is responsible for the decline in antipsychotic response in postmenopausal schizophrenic women. In other words, for instance, the decline of DHEA levels with age, mainly considered a complex hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction, added to the process of the menopause, both would have a negative influence on antipsychotic response in postmenopausal schizophrenic women. Both estradiol and DHEA peak in the mid 20s and then gradually decline with aging.

We conducted additional linear regression analyses by including mean changes in scores of the assessment scales and subscales as dependent variables and the previously mentioned covariates as potential predictors, with the main aim of investigating the association between antipsychotic response of specific symptom domains and reproductive or clinical variables. We found that higher cigarette consumption and lower cumulative estrogen exposure were associated with clinical improvement in negative symptoms, explaining nearly 27% of the variance of the model. These findings are in agreement with Misiak et al⁴⁹ and Zhang et al⁵⁰ who found that cigarette smoking is associated with less severe negative symptoms. In addition, the association between lower cumulative estrogen exposure and fewer negative symptoms may be explained by the fact that smoking is associated with a delayed onset of the disease⁵⁰ and an earlier age at menopause.¹⁹

Higher nicotine consumption and a longer period since the beginning of menopause were also associated with improvement in excitement symptoms on the PANSS, explaining almost 35% of the variance of the model, which is in line with previous studies of schizophrenia in later life. Several authors have found that schizophrenic patients experience an improvement in positive symptoms and show decreased aggressivity as they age.^{51,52} Because of lowered levels of estrogen due to both menopause and adrenopause, excitement symptoms should show clinical improvement in later life.⁵²

Our linear regression models revealed that smoking was weakly associated with antipsychotic response of depressive and cognitive symptoms. In agreement with these findings, several lines of scientific evidence have been focused on the potential role of nicotinic receptors in schizophrenia.⁵³

Several limitations of our study should be taken into account. The present study has a relatively small sample size that could have limited the statistical power, and hormone serum levels could

not be determined because this was not the main goal of this investigation. Future studies should include determinations of adrenal and sexual hormone levels to correlate them with antipsychotic response and other clinical variables. However, to the best of our knowledge, to date, this is the first study specifically investigating the potential influence of cumulative estrogen exposure and time since menopause on the antipsychotic response in postmenopausal schizophrenic women. Strengths of this study include the comparison of 2 groups of postmenopausal women with schizophrenia, those responders and a group who did not respond to antipsychotics, because the literature has widely reported poor antipsychotic response in this population. All patients were in comparable doses of antipsychotics and received antipsychotics according to criteria of clinicians in charge of their cases, as our study had an observational design on the basis of clinical practice.

CONCLUSIONS

In summary, time since menopause was significantly negatively associated with antipsychotic response in a sample formed by postmenopausal schizophrenic women, suggesting a decline in antipsychotic response after menopause. The hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction that accompanies the aging process (adrenopause and menopause) may be responsible for this decline in response in postmenopausal schizophrenic women. Nevertheless, further studies focused on the neurobiological basis for antipsychotic response may include a role for estrogen and nicotine receptors.

ACKNOWLEDGMENT

This study was supported by the Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III (FIS: PI11/02006) Fondo Europeo de Desarrollo Regional, Unión Europea, Un manera de hacer Europa, Centro de Investigación Biomédica en Red de salud Mental, CIBERSAM, by the Government of Catalonia, Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2014SGR441). Dr González-Rodríguez has received the First Juan José López-Ibor research grant for young researchers. Dr González-Rodríguez was involved in the statistical analysis and interpretation of data. Dr González-Rodríguez and Dr Catalán wrote the first draft of the article. Dr Penadés supported statistical analyses and reviewed the article. Dr Ruiz Cortés and Dr Torra revised the article. Dr Seeman critically revised the article. Dr Bernardo supervised the whole project and revised the article. This article is part of the doctoral thesis of Dr González-Rodríguez.

AUTHOR DISCLOSURE INFORMATION

Dr Bernardo has been a consultant for, received grant/research support and honoraria from, and been on the speakers/advisory board of ABBiotics, Adamed, Boehringer, Eli Lilly, Ferrer, Forum Pharmaceuticals, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Pfizer. Dr González-Rodríguez has received honoraria or paid for travels from Pfizer, Janssen, Lundbeck-Otsuka, and Ferrer. Dr Catalán has received honoraria or has been paid for travels from Eli Lilly, Lundbeck, Janssen, Ferrer, Pfizer, and Bristol. Dr Penadés has received honoraria or paid for travels from Otsuka-Lundbeck and Janssen-Cilag. Dr Ruiz-Cortés has been paid for registration at congresses from Janssen-Cilag. Dr Seeman has been consultant for Clera Inc. The remaining authors have no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Riecher-Rössler A, Häfner H, Stumbaum M, et al. Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophr Bull.* 1994;20:203–214.
2. Riecher-Rössler A, Häfner H. Gender aspects in schizophrenia: bridging the border between social and biological psychiatry. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2000;102:58–62.
3. Riecher-Rössler A, Häfner H. Schizophrenia and oestrogens—is there an association? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1993;242:323–328.
4. van der Leeuw C, Habets P, Gronenschild E, et al. Testing the estrogen hypothesis of schizophrenia: associations between cumulative estrogen exposure and cerebral structural measures. *Schizophr Res.* 2013;150:114–120.
5. Seeman MV. Interaction of sex, age, and neuroleptic dose. *Compr Psychiatry.* 1983;24:125–128.
6. Riecher-Rössler A, de Geyter C. The forthcoming role of treatment with oestrogens in mental health. *Swiss Med Wkly.* 2007;137:565–572.
7. Seeman MV. Treating schizophrenia at the time of menopause. *Maturitas.* 2012;72:117–120.
8. Cohen RZ, Seeman MV, Gotowiec A, et al. Earlier puberty as a predictor of later onset of schizophrenia in women. *Am J Psychiatry.* 1999;156:1059–1064.
9. Riecher-Rössler A, Kulkarni J. Estrogens and gonadal function in schizophrenia and related psychoses. *Curr Top Behav Neurosci.* 2011;8:155–171.
10. Kulkarni J, Hayes E, Gavrilidis E. Hormones and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 2012;25:89–95.
11. González-Rodríguez A, Studerus E, Spitz A, et al. Gender differences in the psychopathology of emerging psychosis. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2014;51:85–92.
12. Usall J, Suarez D, Haro JM. Gender differences in response to antipsychotic treatment in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2007;153:225–231.
13. Goldstein JM, Cohen LS, Horton NJ, et al. Sex differences in clinical response to olanzapine compared with haloperidol. *Psychiatry Res.* 2002;110:27–37.
14. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int J Soc Psychiatry.* 2010;22:417–428.
15. González-Rodríguez A, Molina-Andreu O, Penadés R, et al. Delusional disorder over the reproductive life span: the potential influence of menopause on the clinical course. *Schizophr Res Treatment.* 2015;2015:979605.
16. Tao X, Jiang A, Yin L, et al. Body mass index and age at natural menopause: a meta-analysis. *Menopause.* 2015;22:469–474.
17. Hardy R, Mishra GD, Kuh D. Body mass index trajectories and age at menopause in a British birth cohort. *Maturitas.* 2008;59:304–314.
18. Sun L, Tan L, Yang F, et al. Meta-analysis suggests that smoking is associated with an increased risk of early natural menopause. *Menopause.* 2012;19:126–132.
19. Parente RC, Faerstein E, Celeste RK, et al. The relationship between smoking and age at the menopause: a systematic review. *Maturitas.* 2008;61:287–298.
20. Must A, Phillips SM, Naumova EN, et al. Recall of early menstrual history and menarcheal body size: after 30 years, how well do women remember? *Am J Epidemiol.* 2002;155:672–679.
21. Hahn RA, Eaker E, Rolka H. Reliability of reported age at menopause. *Am J Epidemiol.* 1997;146:771–775.
22. Hession J. Cumulative estrogen exposure and prospective memory in older women. *Brain Cogn.* 2012;80:89–95.
23. Leucht S, Samara M, Heres S, et al. Dose equivalents for second-generation antipsychotic drugs: the classical mean dose method. *Schizophr Bull.* 2015;41:1397–1402.
24. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13:261–276.

25. Peralta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1994;53:31–40.
26. Jerrell JM, Hrisko S. Utility of two PANSS 5-factor models for assessing psychosocial outcomes in clinical programs for persons with schizophrenia. *Schizophr Res Treatment.* 2013;2013:705631.
27. van der Gaag M, Hoffman T, Remijsen M, et al. The five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale II: a ten-fold cross-validation of a revised model. *Schizophr Res.* 2006;85:280–287.
28. Nasrallah H, Morosini P, Gagnon DD. Reliability, validity and ability to detect change of the Personal and Social Performance scale in patients with stable schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2008;161:213–224.
29. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Bousoño M, et al. Validation of the Spanish Personal and Social Performance scale (PSP) in outpatients with stable and unstable schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2011;4:9–18.
30. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, et al. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry.* 1976;33:766–771.
31. Haro JM, Kamath SA, Ochoa S, et al. The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2003;107:16–23.
32. Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié J-P, et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13:1115–1125.
33. Glick ID, Bossie CA, Alphs L, et al. Onset and persistence of antipsychotic response in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29:542–547.
34. Seeman MV, Lang M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophr Bull.* 1990;16:185–194.
35. Seeman MV. Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1324–1333.
36. Smith S. Gender differences in antipsychotic prescribing. *Int Rev Psychiatry.* 2010;22:472–484.
37. Pinals DA, Malhotra AK, Missar CD, et al. Lack of gender differences in neuroleptic response in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 1996;22:215–222.
38. Crespo-Facorro B, Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, et al. Predictors of acute treatment response in patients with a first episode of non-affective psychosis: sociodemographics, premorbid and clinical variables. *J Psychiatr Res.* 2007;41:659–666.
39. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry.* 1999;156:544–549.
40. Laine C, Goldmann DR, Sox HC, et al. Menopause. *Ann Intern Med.* 2009;150:ITC4–1.
41. Nelson HD. Menopause. *Lancet.* 2008;371:760–770.
42. Alesci S, Koch CA, Bornstein SR, et al. Adrenal androgens regulation and adrenopause. *Endocr Regul.* 2001;35:95–100.
43. Ferrari E, Cravello I, Muzzoni B, et al. Age-related changes of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: pathophysiological correlates. *Eur J Endocrinol.* 2001;144:319–329.
44. Parker CR Jr, Slayden SM, Azziz R, et al. Effects of aging on adrenal function in the human: responsiveness and sensitivity of adrenal androgens and cortisol to adrenocorticotropin in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:48–54.
45. Kulkarni J, Gavrilidis E, Wang W, et al. Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age. *Mol Psychiatry.* 2015;20:695–702.
46. Häfner H. Gender differences in schizophrenia. *Estrogen Eff Psychiatry Disord.* 2005;28:53–94.
47. Seeman MV. The role of estrogen in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci.* 1996;21:123–127.
48. Weickert TW, Weinberg D, Lenroot R, et al. Adjunctive raloxifene treatment improves attention and memory in men and women with schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2015;20:685–694.
49. Misiak B, Kiejna A, Frydecka D. Assessment of cigarette smoking status with respect to symptomatic manifestation in first-episode schizophrenia patients. *Compr Psychiatry.* 2015;58:146–151.
50. Zhang XY, Chen DC, Xiu MH, et al. Cigarette smoking and cognitive function in Chinese male schizophrenia: a case-control study. *PLoS One.* 2012;7:e36563.
51. Belitsky R, McGlashan TH. The manifestations of schizophrenia in late life: a dearth of data. *Schizophr Bull.* 1993;19:683–685.
52. Cohen CI, Vahia I, Reyes P, et al. Focus on geriatric psychiatry: schizophrenia in later life: clinical symptoms and social well-being. *Psychiatr Serv.* 2008;59:232–234.
53. Harris JG, Kongs S, Allensworth D, et al. Effects of nicotine on cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29:1378–1385.

Do FSH/LH ratio and gonadal hormone levels predict clinical improvement in postmenopausal schizophrenia women?

Alexandre González-Rodríguez¹ · Miquel Bernardo² · Rafael Penadés² · Bárbara Arias^{3,4} · Victoria Ruiz Cortés⁵ · Mary V. Seeman⁶ · Rosa Catalán²

Received: 1 December 2016 / Accepted: 3 July 2017 / Published online: 12 July 2017
© Springer-Verlag GmbH Austria 2017

Abstract Menopause is a process characterized by a decline in estrogen levels and is therefore a period of biological vulnerability for psychotic relapse in women with schizophrenia. Our goal was to correlate not only gonadal hormone levels but also follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) levels with improvement in specific clinical symptoms. Thirty-seven acutely ill postmenopausal schizophrenia women with a newly initiated, clinically determined change in antipsychotic medication participated in a 12-week prospective observational outcome study. Scales used were the PANSS scale for psychotic symptoms, the PSP for functioning, and CGI for global clinical impression. Circulating FSH, LH, estradiol, progesterone, and testosterone serum levels were determined by chemiluminescent immunoassay. Partial correlational analyses were performed along with a

Bonferroni significance correction ($p < 0.0007$). After adjustment for confounding factors, the FSH/LH ratio correlated positively with mean changes in PANSS positive scores, and there was a correlation with worsening of CGI total and cognitive scores. Testosterone was also positively associated with improvement in PANSS positive scores. However, after correction for multiple testing, the initial correlations were no longer statistically significant. In summary, while the hormone assays we did in this small sample did not prove to be significantly linked to clinical improvement in any of the schizophrenia symptom domains, we recommend further investigation of pituitary, adrenal, and gonadal hormone ratios as potential markers of clinical improvement in this population.

Keywords Schizophrenia · Menopause · FSH · Estradiol · Antipsychotics · Gender

✉ Miquel Bernardo
BERNARDO@clinic.ub.es

¹ Barcelona Clinic Schizophrenia Unit (BCSU), Neurosciences Institute, Hospital Clinic of Barcelona, Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona, Barcelona, Spain

² Barcelona Clinic Schizophrenia Unit (BCSU), Neurosciences Institute, Hospital Clinic of Barcelona, Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona, CIBERSAM, IDIBAPS, 170, Villarroel Street, 08036 Barcelona, Spain

³ Secció de Zoologia i Antropologia, Departament de Biologia Evolutiva, Ecologia i Ciències Ambientals, Facultat de Biologia, University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁴ Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona (IBUB), CIBERSAM, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

⁵ Neurosciences Institute, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain

⁶ Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Introduction

The estrogen hypothesis of schizophrenia addresses gender differences in age at onset, antipsychotic response, and biological vulnerability for psychotic relapse (Cuthbert and Insel 2010; Riecher-Rössler 2017). These differences between men and women are attributed to the neuroprotective role of estrogens (Seeman 1996; Riecher-Rössler and Kulkarni 2011; Seeman 2012; González-Rodríguez et al. 2016). When estrogen is lost at menopause, a state of hypergonadotrophic hypogonadism and amenorrhea develops, accompanied by a progressive decline in ovarian function, a loss of estrogen protection, and subsequent changes in follicle-stimulating (FSH) and luteinizing hormone (LH) levels (Seeman 2012).

Increasing levels of FSH have been widely considered a marker for the loss of ovarian function and are associated with

poor ovarian reserve at whatever age they occur (Hall 2015). Additionally, several studies in reproductive medicine have highlighted the potential value of the FSH/LH ratio as a useful biomarker. It predicts response to controlled ovarian stimulation (Forman et al. 1991; Kofinas and Elias 2014), as well as outcome of in vitro fertilization (Prasad et al. 2013; Seckin et al. 2012), even when FSH levels are within normal limits (Lyu et al. 2013).

In a previous study carried out by our team, the time elapsed since menopause was found to be negatively associated with response to antipsychotics, suggesting a progressive decline in treatment response after menopause (González-Rodríguez et al. 2016). We concluded that the hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction that accompanies the aging process, as well as menopause itself, was responsible for this decline in response in postmenopausal schizophrenia women. Until now, however, few studies have specifically investigated the potential association between gonadal hormone levels, FSH, LH and FSH/LH ratio, and clinical improvement in schizophrenia women at menopause (Allen et al. 2015; Weickert and Weickert 2016).

The main goal of the present study was to assess the relationship between FSH, LH, FSH/LH and gonadal hormone levels, and clinical improvement in postmenopausal schizophrenia women. As a second objective, we hoped to be able to correlate hormone levels and clinical improvement separately in the five symptomatic domains of schizophrenia (i.e., positive, negative, excitement, depressive, and cognitive domains), as well as in social and personal functioning. We therefore tested the hypothesis that hormone levels, and an increased FSH/LH ratio, would be associated with clinical improvement, perhaps in certain psychopathological symptoms more than in others, in a clinical group of postmenopausal schizophrenia women.

Materials and methods

Participants and study design

A convenience sample of 37 acutely ill postmenopausal women with a diagnosis of DSM-IV-TR schizophrenia was consecutively recruited into a 12-week prospective observational study. Inclusion criteria were as follows: (a) postmenopausal status as per the International Menopause Society (IMS); (b) age 18 or older; (c) recent switch to a new antipsychotic due to lack of response to the previous one (after a cross-tapering period of 2–3 weeks); and (d) a threshold severity score of at least 60 on the PANSS total scale. The need for a new antipsychotic was determined on clinical grounds (independent of research staff), and participants were only included into the study after a 2–3-week period of antipsychotic cross-tapering, once they were on the new

antipsychotic only. Patients with suspected endocrine disease, organic psychosis, or a previous diagnosis of mental retardation were excluded. The research was approved by the Ethics Committee of the Hospital Clinic, and all participants gave their written informed consent to be included in the research.

Variables and clinical assessment

Sociodemographic and clinical variables were recorded at baseline.

The following psychopathological measures were applied both at baseline and at 12 weeks: the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) five-factor model to evaluate psychotic symptoms (Peralta and Cuesta 1994; van der Gaag et al. 2006), the Personal and Social Performance Scale (PSP) to assess functioning (García-Portilla and Saiz 2011), and the Clinical Global Impression Scale for Schizophrenia (CGI-SCH) (Haro et al. 2003).

Higher scores on the PANSS scale indicate more severe symptoms, higher scores on the PSP scale indicate better social and personal functioning, and higher scores on the CGI change scale mean worsening psychotic symptoms. In brief, clinical changes based on PANSS scale and subscales were calculated by means of differences between baseline and endpoint PANSS scores (PANSS baseline – PANSS 12 weeks). Changes in scores of the PSP scale were calculated as differences between endpoint and baseline scores (PSP 12 weeks – PSP baseline). The CGI scale for schizophrenia evaluates the severity of psychopathology as well as the degree of change attributable to treatment. For assessing clinical change after 12 weeks, we used the second component, namely, the improvement scale, which consists of five subscales (i.e., positive, negative, depressive, cognitive, and global). In this second component (II), 1 means very much improved while 7 means very much worse.

Dose equivalents for antipsychotic drugs at baseline were expressed in mg/day of olanzapine according to the most recent criteria published by Leucht et al. (2015).

In brief, at the study inclusion, 29 (78.4%) patients were treated with antipsychotics in monotherapy and 8 (21.6%) received antipsychotic polytherapy. From the total sample, 23 patients were receiving oral antipsychotics and 14 patients were treated under long-acting formulations.

Antipsychotic prescription has been described in detail as follows: 4 patients were treated with clozapine, 12 patients with risperidone, 3 patients with aripiprazole, 2 patients with olanzapine, 7 patients with quetiapine, 4 patients with paliperidone, 8 with paliperidone palmitate, 4 with risperidone long-acting injection, 1 patient with aripiprazole long-acting injection, 1 patient with fluphenazine decanoate, and 1 patient was treated with haloperidol.

Laboratory

Blood samples for hormone determinations were obtained at baseline, in the morning before medication was taken. Samples were sent to the biochemistry laboratory. Serum levels of FSH, LH, estradiol (E2), and progesterone were determined by means of automated chemiluminescence immunoassay using Advia Centaur XP (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, USA). Testosterone serum levels were determined by automated chemiluminescence immunoassay, Cobas instrument (Roche Diagnostics Ltd., Indianapolis, IN, USA).

The FSH/LH ratio was calculated on the recommendation that using several hormones simultaneously is preferable to using the levels of single hormones (Sollberger and Ehlert 2016). We calculated this ratio by dividing the concentration of FSH by the concentration of LH. This index has previously been considered as an independent predictor of response to ovarian stimulation and is used to predict in vitro fertilization outcomes in women of all ages.

Statistical analysis

All data were analyzed by SPSS for Windows (Version 19.9; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Non-parametric correlation coefficients were performed to investigate whether psychopathological symptoms varied with baseline hormone serum levels across the follow-up period. In a further step, the relationship between changes in the assessment scale and subscale scores and hormone serum levels was evaluated by using partial correlation analyses. Duration of illness, olanzapine equivalent doses, body mass index (BMI), and smoking served as covariates. For the FSH/LH ratio, correlation analyses were performed as recommended by Sollberger and Ehlert (2016), and the FSH/LH ratio was log-transformed. Given the number of correlations performed in partial correlational analyses, a Bonferroni correction was conducted to control for the effect of multiple testing (Curtin and Schulz 1998).

Results

Socio-demographical characteristics of the entire sample

From the initially recruited sample, 1 patient was lost to follow-up. Mean age at the study inclusion was 63.97 (SD = 7.95), mean cumulative years of disease was 18.39 (14.68), and mean number of past psychotic episodes was 2.86 (2.32). Seventeen patients (45.9%) were single, 7 (18.9%) were married, and 13 (35.1%) were separated/widowed or divorced. With regards to employment status, 19 (51.4%) were pensioners, 5 (13.5%) were employed, 1 (2.7%) was unemployed, 1 (2.7%) was a family caregiver,

and 11 (29.7%) received government benefits due to disability.

Sociodemographic and clinical features of the total sample are presented in Table 1.

Bivariate and partial correlational analyses

Table 2 shows unadjusted and adjusted correlational coefficients, before Bonferroni correction, between hormone serum levels, FSH/LH ratio, and mean changes in the assessment scale and subscale scores at 12 weeks.

Prior to the correction for potential confounding factors, higher FSH/LH ratios were positively correlated with declining CGI cognitive scores ($p = 0.033$) and a trend ($p = 0.073$) was found toward a positive association between FSH/LH ratio and increases in scores of the PANSS positive subscale. Serum levels of 17-beta-estradiol were negatively correlated with changes in the CGI total scores ($p = 0.025$), CGI negative scores ($p = 0.022$), and CGI cognitive scores ($p = 0.045$). Progesterone levels showed a trend ($p = 0.068$) toward a positive association with changes in PANSS depressive subscale scores.

After adjustment, the FSH/LH ratio was positively correlated with mean changes in PANSS positive scores ($p = 0.030$), and there was a positive correlation of the FSH/LH ratio with worsening in CGI total ($p = 0.046$) and cognitive scores ($p = 0.047$). Furthermore, FSH was positively correlated with improvement in PANSS positive scores ($p = 0.049$). After controlling for potential confounders, testosterone was positively associated with clinical improvement, particularly with mean changes in PANSS positive score ($p = 0.048$) and there was a tendency toward association with negative scores ($p = 0.057$).

Given the large number of correlations (72) conducted in the correlational analyses, a Bonferroni correction ($0.05/72$) was applied with a significance level of $p < 0.0007$. The previous correlations were no longer statistically significant after correction for multiple testing.

Table 3 shows partial correlational coefficients and p values before and after applying the Bonferroni correction.

Discussion

We set out to see whether gonadal hormone levels (FSH, LH, estradiol, progesterone, testosterone, and the FSH/LH ratio) would be associated with improvement in specific clinical domains in postmenopausal women with schizophrenia over a 12-week treatment period with a new-for-the-person antipsychotic medication.

We carried out this prospective observational study with 37 acutely ill participants who had recently received a new antipsychotic due to lack of efficacy of the previous one. Before

Table 1 Characteristics of the total sample ($N = 37$)

Variables	Mean (SD)/ n (%)
Sociodemographics, baseline	
Age, mean (SD)	63.97 (7.95)
Marital status, n (%)	
Married/partner	7 (18.9)
Separated	2 (5.4)
Widowed	9 (24.3)
Divorced	2 (5.4)
Single	17 (45.9)
Employment status, n (%)	
Employed	5 (13.5)
Unemployed	1 (2.7)
Retired	19 (51.4)
Disabled	11 (29.7)
Family caregiver	1 (2.7)
Educational level, n (%)	
No studies	3 (8.1)
Primary	12 (32.4)
Secondary	12 (32.4)
Trained	6 (16.2)
Graduate	4 (10.8)
Clinical, baseline	
Duration of illness (years), mean (SD)	18.39 (14.68)
Olanzapine equivalent doses (mg), mean (SD)	11.99 (8.97)
Body mass index, mean (SD)	25.34 (3.91)
Cigarettes, mean (SD)	8.38 (14.44)
PANSS total	95.32 (16.20)
PANSS positive	32.11 (4.99)
PANSS negative	35.76 (7.84)
PANSS excitement	30.14 (5.95)
PANSS depressive	21.92 (3.32)
PANSS cognitive	22.62 (4.7)
PSP total	45.73 (11.14)
CGI global severity	5.57 (0.80)
CGI positive	6.16 (0.83)
CGI negative	3.32 (1.31)
CGI depressive	3.03 (1.26)
CGI cognitive	3.27 (1.26)
Laboratory	
FSH (U/L), mean (SD)	67.79 (36.59)
LH (U/L), mean (SD)	23.87 (13.90)
17-Beta-estradiol (pg/mL), mean (SD)	16.84 (9.06)
Progesterone (ng/mL), mean (SD)	0.39 (0.27)
Testosterone (ng/mL), mean (SD)	26.37 (17.20)
FSH/LH ratio, mean (SD)	3.39 (1.67)
Other hormone factors	
Age at menopause, mean (SD)	48.19 (4.42)
Hormone replacement therapies, n (%)	1 (2.7)
Changes in scales and subscales ($N = 36$)	
PANSS total	35.58 (15.08)

Table 1 (continued)

Variables	Mean (SD)/ n (%)
PANSS positive	12.64 (5.01)
PANSS negative	11.56 (6.78)
PANSS excitement	13.03 (6.39)
PANSS depressive	8.42 (3.25)
PANSS cognitive	7.28 (3.81)
PSP total	27.78 (12.37)
CGI global severity	2.28 (0.88)
CGI positive	1.92 (0.65)
CGI negative	2.97 (0.91)
CGI depressive	2.56 (0.1)
CGI cognitive	3.08 (0.91)
Concomitant treatments	
Antidepressants, n (%)	6 (16.7)
Psychosocial interventions, n (%)	5 (13.9)

adjusting for potential confounding factors (Parente et al. 2008) (e.g., duration of illness, olanzapine equivalent doses, BMI, and smoking), we found a trend for a higher FSH/LH ratio to be associated with improvement in positive psychotic symptoms but in aggravation of cognitive symptoms and global symptoms. Partial correlational analyses were performed to confirm the association between changes in assessment scores and hormone serum levels. After adjustment, higher FSH/LH ratio was still statistically associated with improvement in positive psychotic symptoms, suggesting that either higher FSH and/or lower LH levels could potentially predict improvement in positive symptoms. In other words, a higher FSH/LH ratio, which is an indirect measure of poor ovarian function (Lyu et al. 2013), might facilitate the response of psychotic symptoms to treatment with antipsychotics. After adjustment, the FSH/LH ratio was also still associated with worsening global psychotic symptoms, and particularly worsening cognitive symptoms. However, when p values were corrected for multiple testing by using the Bonferroni correction, all these differences disappeared. The FSH/LH ratio was no longer associated with improvement in positive symptoms nor with worsening in global psychopathology and cognitive symptoms.

Although menopause is characterized by low estradiol levels, differences in hormone serum levels can be found in schizophrenia at the time of menopause, as hormonal patterns vary from woman to woman (Seeman 2012). Furthermore, several studies have reported that the vast majority of patients who show a reduction in positive symptoms with age suffer correspondingly more from negative symptoms, cognitive impairment, and depressive symptoms (Colijn et al. 2015) perhaps as a side effect of antipsychotic medication. For this reason, we tried to correlate hormone serum levels with specific clinical domains; however, we found no statistically

Table 2 Relationship between hormone serum levels and changes in assessment scales and subscales before Bonferroni correction

	FSH/LH		FSH		LH		17-Beta-estradiol		Progesterone		Testosterone	
	<i>r</i>	<i>r'</i>	<i>r</i>	<i>r'</i>	<i>r</i>	<i>r'</i>	<i>r</i>	<i>r'</i>	<i>r</i>	<i>r'</i>	<i>r</i>	<i>r'</i>
PANSS total	0.130	0.132	-0.009	0.012	-0.079	0.089	-0.045	-0.093	-0.049	-0.167	0.131	0.305
PANSS positive	0.303	0.385*	0.234	0.351*	0.031	0.120	-0.064	-0.123	0.077	-0.094	0.254	0.417*
PANSS negative	0.054	0.000	0.061	0.126	0.034	0.184	-0.022	-0.076	0.078	-0.160	0.178	0.403
PANSS excitement	-0.307	0.018	0.009	-0.042	0.040	-0.015	0.061	0.015	-0.022	-0.275	-0.032	0.018
PANSS depressive	0.084	0.190	0.027	0.149	0.026	0.068	-0.023	-0.147	0.317	0.183	0.119	0.252
PANSS cognitive	0.277	0.262	0.071	0.162	-0.067	0.027	0.070	0.101	0.165	0.005	0.207	0.229
CGI Total	0.199	0.355*	-0.004	0.026	-0.147	-0.158	-0.374*	-0.209	-0.183	-0.132	-0.037	0.068
CGI positive	0.198	0.197	0.022	0.091	-0.146	-0.065	-0.256	-0.131	-0.076	-0.044	0.043	0.053
CGI negative	0.261	0.206	-0.102	0.010	-0.239	-0.099	-0.382*	-0.204	-0.190	-0.158	-0.189	-0.080
CGI depressive	0.164	0.186	-0.093	-0.035	-0.168	-0.147	-0.230	-0.056	-0.071	-0.015	-0.015	0.084
CGI cognitive	0.357*	0.354*	-0.083	0.038	-0.261	-0.143	-0.337*	-0.210	-0.169	-0.212	-0.229	-0.063
PSP total	-0.152	-0.092	-0.173	-0.054	-0.044	-0.034	0.223	0.078	-0.024	-0.247	-0.071	-0.034

* $p < 0.05$ CGI Clinical Global Impression, PANSS Positive and Negative Syndrome Scale, PSP Personal and Social Performance Scale, *r* bivariate correlation coefficient, *r'* partial correlation coefficient

significant correlation after correction for multiple testing. Several potential explanations need discussion.

Menopause is a period of the reproductive life-span where many changes occur in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of all drugs, including antipsychotics (Wolbold et al. 2003; Klotz 2009). The loss of estrogens at the time of menopause has an impact on the estrogen-dependent C34 enzymes, which play a clinically relevant role in the metabolism of antipsychotic drugs (Dome et al. 2003; Wolbold et al. 2003; Seeman 2012). Several authors have tried to explain the change that occurs at menopause via these estrogen-dependent mechanisms and have also speculated that drug variability at this age is higher for oral drugs than for intramuscularly administered long-acting formulations. Oral medications have been found to be less effective after menopause than depot injections, part of which may be explained by the polytherapy often necessary at this time period (Quintas et al. 2011; Seeman 2012). In our study, no differences were found when we looked at the route of administration of the drugs. Other confounders in this population could be alcohol use,

caffeine consumption, and smoking. Genetic polymorphisms have also been shown to influence the metabolism of antipsychotic drugs (Lynch et al. 2002; Seeman 2012). At the same time, several hormones are metabolized through the same CYP450 enzymes that metabolize antipsychotic drugs, and the potential drug-drug or drug-hormone interaction might well influence treatment response. In the present study, we adjusted our findings for the dose of antipsychotics (e.g., olanzapine equivalents), smoking, BMI, and duration of illness, as these variables have a known impact on the metabolism of antipsychotic drugs, and, therefore, on the clinical improvement associated with antipsychotics. In our sample, 6 patients received concomitant antidepressants and 5 patients took part in concomitant psychosocial support treatment. The vast majority of patients who received antidepressants were taking citalopram or escitalopram, which are two of the SSRIs with little interaction with other drugs. Thus, when evaluating the potential correlation between serum hormonal levels, FSH, or LH, and clinical improvement in specific symptomatic dimensions, we took into account doses of antipsychotics;

Table 3 Correlation between hormone serum levels and changes in assessment scales and subscales after Bonferroni correction

Hormone	Symptom dimension (subscale)	Value, <i>r</i> *	Value, <i>p</i>	Results after Bonferroni correction ($p < 0.0007$)
FSH/LH	PANSS positive	0.385	0.030	Not significant
	CGI total	0.355	0.046	Not significant
	CGI cognitive	0.354	0.047	Not significant
FSH	PANSS positive	0.351	0.049	Not significant
Testosterone	PANSS positive	0.417	0.048	Not significant

*r** partial correlation coefficient

BMI, which is associated with estradiol levels in postmenopausal women; smoking, highly correlated with antipsychotic response and improvement in cognitive symptoms; and duration of illness, as several authors have reported the existence of age-related changes in pharmacokinetics of many drugs (Shi and Klotz 2011). Because only a few patients received antidepressants or other treatments, this was not considered in our analysis.

At the time of menopause, when the ovarian production of estrogens decreases, androgen levels assume proportionally greater prominence (Hall 2015; González-Rodríguez et al. 2016). In fact, the main sources of estrogen production in postmenopausal women are the adrenal gland and adipose tissue, where aromatase converts testosterone and androstenedione into estrogens. In our study, after correction for confounding factors, testosterone serum levels were associated with improved positive symptoms and a trend toward a correlation with negative symptoms after 12 weeks. However, when adjusting *p* values for Bonferroni correction, these correlations were again no longer significant. In recent years, increasing scientific evidence suggests that testosterone may play a role in the pathophysiology of schizophrenia, and many authors have reported a correlation between testosterone levels and cognitive and negative symptoms (Moore et al. 2013; Ji et al. 2015). In fact, the aforementioned authors reported that circulating testosterone serum levels may impact social functioning in men diagnosed with schizophrenia (but not in healthy men). On the other hand, Sisek-Sprem et al. (2015) investigated testosterone levels and clinical features in a sample of male schizophrenia patients and found that lower levels of testosterone were associated with greater severity of negative symptoms. With respect to postmenopausal women with schizophrenia, few studies have correlated clinical improvement with circulating testosterone levels. Ours is the first study to attempt this. Testosterone levels, as well as androgens, show a prominence in balance with the decline in estradiol levels that occur at menopause (Hall 2015). However, other biological systems may have a role in the interplay between hormone levels and clinical improvement in postmenopausal schizophrenia women. As we previously hypothesized, evidence suggests that women with schizophrenia may suffer from a decline in antipsychotic response after menopause that is potentially explained by the menopause itself, and the decline in serum concentrations of adrenal androgens (e.g., dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and androstenedione) (namely adrenopause), which are the main precursors of estrogens at the time of menopause (González-Rodríguez et al. 2016). The hypothalamic-pituitary-gonadal and adrenal systems do not operate independently of each other, and the balance of hormones involved in both systems needs to be further investigated (Sollberger and Ehlert 2016). Individual hormone levels and the FSH/LH ratio may need to be studied in conjunction with other hormones.

For instance, the testosterone/cortisol ratio has been proposed to indicate a balance between the hypothalamic-pituitary-gonadal and adrenal axes and to be correlated with aggressive behavior in psychiatric populations (Sollberger and Ehlert 2016). Interestingly, few studies are focused on ratios including dehydroepiandrosterone (DHEA) or its sulfated metabolite (DHEA-S), a fact that would open new lines of research.

In our study, the small convenience sample size limited the statistical power and thus the possibility of conducting complex multivariate statistical analyses. In addition, this study did not control for previous treatment although there was a 2–3-week interim cross-tapering period. However, several strengths should also be considered. We carried out a prospective observational study where treatment was determined purely on the basis of clinical need, focusing on postmenopausal schizophrenia women. Further, we controlled our findings for multiple testing by using the Bonferroni correction of *p* values. Despite the negative finding on correction, our work retains several strengths. This is the first study to investigate the correlation between FSH and LH ratios and clinical improvement in postmenopausal women with schizophrenia, an understudied population. Although we found no correlation between this ratio and clinical improvement, our study opens new avenues of research into the correlation of hormones and clinical status (Hopewell et al. 2009). The inclusion of the FSH/LH ratio is a first step toward the study of multiple hormones in conjunction with one another. Although there were no statistically significant correlations, for further studies, we recommend the investigation of hypothalamic-pituitary-adrenal and gonadal hormones in relation to each other and to design collaborative studies because this population is a difficult one to recruit.

Conclusions

Gonadal hormone levels, FSH, LH, and the FSH/LH ratio, an index of poor ovarian response and, therefore, of reproductive aging, were not found to be associated with 12-week clinical improvement in any of the symptom domains of postmenopausal women with schizophrenia. The hypothalamic-pituitary-adrenal system, functionally declining at adrenopause, may play a role at this age. For this reason, the link between steroid and gonadal hormones and clinical improvement with antipsychotic treatment bears further investigation.

Acknowledgments This study was supported by the Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III (FIS: PI11/02006) Fondo Europeo de Desarrollo Regional, Unión Europea, Un manera de hacer Europa, Centro de Investigación Biomédica en Red de salud Mental, CIBERSAM, and by the Government of Catalonia, Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2014SGR441).

Contributors Alexandre González-Rodríguez was involved in the statistical analysis and interpretation of data. Alexandre González-Rodríguez and Miquel Bernardo wrote the first draft of the manuscript. Rafael Penadés supported statistical analyses and reviewed the paper. Bárbara Arias and Victoria Ruiz revised the manuscript. Mary V. Seeman critically revised the paper. Rosa Catalán supervised the whole project and revised the paper.

Compliance with ethical standards

Disclosures Miquel Bernardo has been a consultant for, received grant/research support and honoraria from, and been on the speakers/advisory board of ABBiotics, Adamed, Boehringer, Eli Lilly, Ferrer, Forum Pharmaceuticals, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, and Pfizer. Alexandre González-Rodríguez has received honoraria or paid for travels from Pfizer, Janssen, Lundbeck-Otsuka, and Ferrer. Rosa Catalán has received honoraria or has been paid for travels from Lilly, Lundbeck, Janssen, Ferrer, Pfizer, and Bristol. Rafael Penadés has received honoraria or paid for travels from Otsuka-Lundbeck and Janssen-Cilag. Victoria Ruiz-Cortés has been paid for registration at congresses from Janssen-Cilag. Mary V. Seeman has been a consultant for Clera Inc. The remaining authors have no conflicts of interest to declare.

Informed consent The research was approved by the Ethics Committee of the Hospital Clinic, and all participants gave their written informed consent to be included in the research.

References

- Allen KM, Purves-Tyson TD, Shannon Weickert C (2015) Reproductive hormones and schizophrenia. *Schizophr Res* 168:601–602. doi:10.1016/j.schres.2015.07.034
- Colijn MA, Nitta BH, Grossberg GT (2015) Psychosis in later life: a review and update. *Harv Rev Psychiatry* 23:354–367. doi:10.1097/HRP.0000000000000068
- Curtin F, Schulz P (1998) Multiple correlations and Bonferroni's correction. *Biol Psychiatry* 44:775–777
- Cuthbert B, Insel T (2010) Classification issues in women's mental health: clinical utility and etiological mechanisms. *Arch Womens Ment Health* 13:57–59. doi:10.1007/s00737-009-0132-z
- Dorne JL, Walton K, Renwick AG (2003) Human variability in CYP3A4 metabolism and CYP3A4-related uncertainty factors for risk assessment. *Food Chem Toxicol* 41:201–224
- Forman RG, Demouzon J, Feinstein MC, Testart J, Frydman R (1991) Studies on the influence of gonadotrophin levels in the early follicular phase on the ovarian response to stimulation. *Hum Reprod* 6:113–117
- García-Portilla MP, Saiz PA, Bousoño M, Bascaran MT, Guzmán-Quilo C, Bobes J (2011) Validation of the Spanish Personal and Social Performance scale (PSP) in outpatients with stable and unstable schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 4:9–18. doi:10.1016/j.rpsm.2010.11.003
- González-Rodríguez A, Catalán R, Penadés R, Ruiz Cortés V, Torra M, Seeman MV, Bernardo M (2016) Antipsychotic response worsens with postmenopausal duration in women with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 36:580–587. doi:10.1097/JCP.0000000000000571
- Hall JE (2015) Endocrinology of the menopause. *Endocrinol Metab Clin N Am* 44:485–496. doi:10.1016/j.ecl.2015.05.010
- Haro JM, Kamath SA, Ochoa S, Novick D, Rele K, Fargas A, Rodríguez MJ, Rele R, Orta J, Kharbeng A, Araya S, Gervin M, Alonso J, Mavreas V, Lavrentzou E, Lontos N, Gregor K, Jones PB, SOHO Study Group (2003) The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 107:16–23
- Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, Dickersin K (2009) Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database Syst Rev* 1:MR000006. doi:10.1002/14651858.MR000006.pub3
- Ji E, Weickert CS, Lenroot R, Catts SV, Vercammen A, White C, Gur RE, Weickert TW (2015) Endogenous testosterone levels are associated with neural activity in men with schizophrenia during facial emotion processing. *Behav Brain Res* 286:338–346. doi:10.1016/j.bbr.2015.03.020
- Klotz U (2009) Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 41:67–76. doi:10.1080/03602530902722679
- Kofinas JD, Elias RT (2014) Follicle-stimulating hormone/luteinizing hormone ratio as an independent predictor of response to controlled ovarian stimulation. *Women's Health (Lond Engl)* 10:505–509. doi:10.2217/whe.14.31
- Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Furukawa T, Cipriani A, Geddes J, Davis JM (2015) Dose equivalents for second-generation antipsychotic drugs: the classical mean dose method. *Schizophr Bull* 41:1397–1402. doi:10.1093/schbul/sbv037
- Lynch WJ, Roth ME, Carroll ME (2002) Biological basis of sex differences in drug abuse: preclinical and clinical studies. *Psychopharmacology* 164:121–137
- Lyu SW, Kim JW, Choi CH, Seok HH, Yoon TK, Kim A (2013) Impact of high basal FSH/LH ratio in women with normal FSH levels on in vitro fertilization outcomes. *Gynecol Endocrinol* 29:424–429. doi:10.3109/09513590.2012.743002
- Moore L, Kyaw M, Vercammen A, Lenroot R, Kulkarni J, Curtis J, O'Donnell M, Carr VJ, Shannon Weickert C, Weickert TW (2013) Serum testosterone levels are related to cognitive function in men with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 38:1717–1728. doi:10.1016/j.psyneuen.2013.02.007
- Parente RC, Faerstein E, Celeste RK, Werneck GL (2008) The relationship between smoking and age at the menopause: a systematic review. *Maturitas* 61:287–298. doi:10.1016/j.maturitas.2008.09.021
- Peralta V, Cuesta MJ (1994) Psychometric properties of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res* 53:31–40
- Prasad S, Gupta T, Divya A (2013) Correlation of the day 3 FSH/LH ratio and LH concentration in predicting IVF outcome. *J Reprod Infertil* 14:23–28
- Quintas LEM, Gram KRS, da Silveira GPE, Lopes DVS, Pôças ESC (2011) Pharmacokinetic modifications and drug-drug interactions in clinical monitoring of the elderly: a short review. *Pharm Anal Acta* 2:141. doi:10.4172/2153-2435.1000141
- Riecher-Rössler A (2017) Oestrogens, prolactin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and schizophrenic psychoses. *Lancet Psychiatry* 4:63–72. doi:10.1016/S2215-0366(16)30379-0
- Riecher-Rössler A, Kulkarni J (2011) Estrogens and gonadal function in schizophrenia and related psychoses. *Curr Top Behav Neurosci* 8:155–171. doi:10.1007/7854_2010_100
- Seckin B, Turkcapar F, Ozaksit G (2012) Elevated day 3 FSH/LH ratio: a marker to predict IVF outcome in young and older women. *J Assist Reprod Genet* 29:231–236. doi:10.1007/s10815-011-9695-5
- Seeman MV (1996) The role of estrogen in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 21:123–127
- Seeman MV (2012) Treating schizophrenia at the time of menopause. *Maturitas* 72:117–120. doi:10.1016/j.maturitas.2012.03.008
- Shi S, Klotz U (2011) Age-related changes in pharmacokinetics. *Curr Drug Metab* 12:601–610
- Sisek-Sprem M1, Križaj A, Jukić V, Milošević M, Petrović Z, Herceg M (2015) Testosterone levels and clinical features of schizophrenia with emphasis on negative symptoms and aggression. *Nord J Psychiatry* 69:102–109. doi:10.3109/08039488.2014.947320

- Sollberger S, Ehlert U (2016) How to use and interpret hormone ratios. *Psychoneuroendocrinology* 63:385–397. doi:[10.1016/j.psychoneu.2015.09.031](https://doi.org/10.1016/j.psychoneu.2015.09.031)
- van der Gaag M, Hoffman T, Remijsen M, Hijman R, de Haan L, van Meijel B, van Harten PN, Valmaggia L, de Hert M, Cuijpers A, Wiersma D (2006) The five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale II: a ten-fold cross-validation of a revised model. *Schizophr Res* 85:280–287. doi:[10.1016/j.schres.2006.03.021](https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.03.021)
- Weickert CS, Weickert TW (2016) Hormone modulation improves cognition in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 41:384–385. doi:[10.1038/npp.2015.269](https://doi.org/10.1038/npp.2015.269)
- Wolbold R, Klein K, Burk O, Nüssler AK, Neuhaus P, Eichelbaum M, Schwab M, Zanger UM (2003) Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. *Hepatology* 38:978–988

6-DISCUSSIÓ

Resultats principals

La present tesi doctoral expandeix el coneixement sobre les variables clíniques, reproductives i hormonals implicades en la resposta antipsicòtica en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia, i obre noves línies de recerca centrades en l'associació entre els sistemes hipotalàmic-pituitari-adrenal i gonadal i la resposta antipsicòtica en aquesta població.

L'estudi 1 identifica el temps transcorregut des de la menopausa com a variable associada a la resposta antipsicòtica global en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia, suggerint que un temps perllongat des de la menopausa s'associa a una pitjor resposta antipsicòtica en aquestes dones (62).

L'estudi 2 investiga, per primera vegada, la correlació entre la ràtio FSH/LH, els nivells de FSH, LH i d'hormones gonadals, amb la millora clínica associada als antipsicòtics en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia. Malgrat no es van trobar associacions estadísticament significatives, l'estudi 2 presenta resultats que recomanen la investigació de l'associació entre ràtios d'hormones gonadals i adrenals, com a potencials biomarcadors de la resposta antipsicòtica en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia (63).

Variables clíniques i reproductives que influencien la resposta antipsicòtica

Recentment, assajos clínics a doble cec randomitzats controlats amb placebo han investigat la resposta antipsicòtica en pacients amb esquizofrènia que rebien paliperidona oral en comparació amb pacients tractats amb placebo. Els autors van trobar que la persistència de la resposta antipsicòtica era assolida després del tractament amb antipsicòtics al menys durant dues setmanes, suggerint que en alguns casos, els antipsicòtics han de mantenir-se durant diverses setmanes (64). D'altra banda, alguns estudis reporten que les dones amb esquizofrènia mostren una resposta clínica més ràpida i requereixen dosis més baixes d'antipsicòtics en comparació amb els homes (27, 65). Un revisió recent destaca que les dones assoleixen amb més freqüència una remissió complerta en el primer episodi d'esquizofrènia respecte als homes (66), però quan ens centrem en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia, la majoria dels estudis reporten que les dones premenopàusiques presenten una millor resposta antipsicòtica comparat amb les dones postmenopàusiques, i sovint requereixen dosis més baixes d'antipsicòtics (2). D'altra banda, cal destacar que al tenir en compte la reserva ovàrica fol·licular en les dones, el fet que les dones responguin més ràpid que els homes ha de ser interpretat amb cautela, donat que les dones postmenopàusiques presentarien un patró de resposta antipsicòtica diferent, i potser un temps més tardà de resposta a antipsicòtics. Per aquest motiu, en l'estudi 1 vam examinar la resposta antipsicòtica a les 12 setmanes mitjançant un disseny prospectiu observacional que inclou dones postmenopàusiques amb esquizofrènia, donat que la majoria dels estudis reporten taxes de resposta antipsicòtica inferiors en dones postmenopàusiques en comparació amb les dones premenopàusiques (2).

En la nostra mostra, vam trobar una resposta antipsicòtica, definida com una reducció del 30% o més en la puntuació total de l'escala PANSS, del 66% de les dones postmenopàusiques amb esquizofrènia; i per tant, no es va trobar resposta en el 34% dels casos. A data d'avui, no hi ha estudis que investiguin la taxa de resposta antipsicòtica a les 12 setmanes de seguiment en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia. Malgrat això, gran part de la literatura s'ha focalitzat en les diferències de gènere en la resposta antipsicòtica en esquizofrènia. En particular, Smith i col.laboradors van revisar els factors biològics i socioculturals que contribueixen a explicar les diferències en la resposta antipsicòtica entre dones i homes (66). Un dels estudis més representatius que investiga aquesta qüestió va ser dut a terme per Usall i col.laboradors mitjançant un disseny prospectiu a tres anys de seguiment (30). Els autors varen trobar que les dones mostraven una resposta antipsicòtica més ràpida que els homes i unes taxes de remissió total més elevades. De la mateixa manera, Goldstein i el seu equip van investigar les diferències entre dones i homes en la resposta antipsicòtica a olanzapina en comparació amb haloperidol (36). Una vegada més, les dones presentaven una millor resposta antipsicòtica respecte als homes, i al tenir en compte el període de la menopausa, les dones premenopàusiques presentaven una millor resposta en comparació amb les dones postmenopàusiques. Aquestes troballes contrasten amb els resultats reportats per Pinals i el seu equip que no van trobar diferències significatives en la resposta antipsicòtica entre dones i homes, en una mostra de petit tamany que va incloure 44 pacients amb esquizofrènia (67). D'altra banda, Crespo-Facorro i col.laboradors van trobar que el sexe no era un predictor clínic de resposta antipsicòtica, essent el 59.6% dels responedors homes i un 40.4% dones (68). En resum, són escassos els estudis que reporten taxes de resposta antipsicòtica tenint en compte el sexe o el període de la menopausa.

No vam trobar diferències estadísticament significatives entre respondedores i no responedores en relació a l'edat d'inclusió a l'estudi, variables sociodemogràfiques, dosis actuals d'antipsicòtics expressades en equivalents d'olanzapina, o en d'altres variables clíniques. A més, ambdós grups no van diferir en edat de la menarquia, edat de la menopausa o en l'exposició acumulada als estrògens al llarg de la vida. Aquestes troballes semblarien estar en contrast amb la hipòtesi de la protecció estrogènica de l'esquizofrènia (2,3) que hauria predit una potencial associació entre una baixa dosi antipsicòtica requerida o exposició perllongada als estrògens al llarg de la vida, i la resposta antipsicòtica. Malgrat això, vam trobar un resultat interessant. El grup de pacients responedores es trobava més pròxima a l'edat de la menopausa que el grup de no responedores. En d'altres paraules, les dones postmenopàusiques no responedores presentaven un període més perllongat des de la menopausa en comparació amb les responedores.

Previ a la correcció per factors confusors, en les comparacions univariants, les dones responedores a antipsicòtics van mostrar puntuacions basals més elevades en la subescala d'excitació de la PANSS. Contràriament a l'abans esmentat, Robinson i col.laboradors van trobar que la desorganització basal no es trobava relacionada significativament amb la resposta antipsicòtica després d'un any de seguiment (69). No obstant això, en línia amb els nostres resultats, Crespo-Facorro i el seu equip van trobar que la severitat a nivell basal en psicopatologia general, positiva i en símptomes propis de la desorganització es va associar a una millor resposta antipsicòtica, però van emfatitzar que les diferències psicopatològiques basals entre responedors i no responedors estarien mediades per d'altres variables (68).

En un següent pas, a l'estudi 1 vam incloure com a covariables en els posteriors anàlisis multivariants el tabaquisme, l'IMC, exposició acumulada a estrògens al llarg de la vida, dosis actuals d'antipsicòtics expressades en equivalents d'olanzapina i temps transcorregut des de la menopausa. Després de realitzar un model de regressió logística binària, el temps transcorregut des de la menopausa va resultar ser un predictor significatiu de la resposta antipsicòtica global, explicant gairebé el 42% de la variància del model. Aquest resultat suggereix que les dones postmenopàusiques amb esquizofrènia poden experimentar un decliu progressiu en la resposta antipsicòtica que és potencialment explicat per la menopausa i les seves seqüeles i l'adrenopausa i les seves seqüeles. La menopausa es defineix com una aturada permanent en les menstruacions de com a mínim 12 mesos (70,71), i l'adrenopausa és el concepte que es dona a un decliu significatiu en les concentracions sèriques dels andrògens adrenals (p.ex. dehidroepiandrosterona [DHEA], DHEA sulfat i androstendiona] (72-74), considerats els principals precursors (a més dels estrògens derivats del teixit adipós) dels estrògens després de la menopausa. Aquestes troballes estan en línia amb la hipòtesi que els estrògens confereixen protecció en l'esquizofrènia per mitjà d'efectes directes o indirectes (75). Breument, cal destacar que els efectes de les hormones sexuals en l'esquizofrènia han estat àmpliament dividits en efectes organitzatius i activacionals (65). Els efectes organitzatius succeeixen durant la vida fetal i poden implicar receptors estrogènics intranuclears que tenen un impacte en l'expressió de proteïnes i, per tant, en l'estructura i funcions cerebrals. Malgrat això, el decliu progressiu en la resposta antipsicòtica en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia que trobem a l'estudi 1 s'explicaria millor pels efectes activacionals dels estrògens (15,65,76,77). Aquesta hipòtesi recolça la idea que els estrògens tenen múltiples accions en la funció dopaminèrgica estriatal; per exemple, incrementen la densitat del receptor

dopaminèrgic D2 en rates i tenen un efecte antipsicòtic en humans. Després de la menopausa, quan els estrògens disminueixen, aquests efectes activacionals i per tant la protecció que aquests confereixen es perdria, fet que podria explicar les taxes baixes de resposta antipsicòtica que es presenten a la menopausa (2).

Una explicació plausible per l'empitjorament clínic que s'observa després de la menopausa és que la disfunció de l'eix hipotalàmic-pituïtari-adrenal que acompanya al procés d'envelliment (adrenopausa i menopausa) (72) és responsable del decliu en la resposta antipsicòtica en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia. En d'altres paraules, per exemple, el decliu amb l'edat dels nivells de DHEA, considerat principalment una disfunció complexa en l'eix hipotalàmic-pituïtari-adrenal, sumat al procés de la menopausa, tindrien ambdós processos una influència negativa en la resposta antipsicòtica en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia. DHEA i estradiol mostren un pic a la dècada dels 20 anys i posteriorment disminueixen de forma gradual amb l'edat.

Posteriorment, a l'estudi 1 vam realitzar anàlisis de regressió lineal incloent els canvis en les puntuacions de les escales i subescales utilitzades com a variables dependents i les covariables esmentades a l'anterior anàlisi com a potencials predictors, amb l'objectiu principal d'investigar l'associació entre la resposta antipsicòtica en dominis simptomàtics específics i variables clíniques o reproductives. Vam trobar que un consum més elevat de nicotina i una menor exposició a estrògens al llarg de la vida s'associaven a una millora clínica en símptomes negatius, explicant vora el 27% de la variància del model. Aquestes troballes estan en la línia amb alguns treballs que reporten que el tabaquisme estaria associat a una menor severitat en símptomes negatius (79,80). A més, l'associació entre una menor exposició a estrògens al llarg de la vida i

menys símptomes negatius s'explicaria pel fet que el tabaquisme s'associa a un retard en l'inici del trastorn (80) i una edat de la menopausa més primerenca (42).

Un consum de nicotina més elevat i un període més llarg des de l'inici de la menopausa es van associar també amb la milloraa en símptomes d'excitació de l'escala PANSS, explicant gairebé el 35% de la variança del model, resultat que està en línia amb estudis previs d'esquizofrènia en edat avançada. Diversos autors han trobat que els pacients amb esquizofrènia presenten una millora en símptomes positius i un decliu en l'agressivitat a mesura que envelleixen (81).

D'altra banda, en l'estudi 1, els models de regressió lineal van revelar que el tabaquisme s'associava feblement amb la resposta antipsicòtica en símptomes depressiu i cognitius. En congruència amb aquests resultats, diverses línies de recerca s'han centrat en l'estudi del potencial rol dels receptors nicotínics en l'esquizofrènia (82,83).

En conclusió, els resultats exposats a l'estudi 1 suggereixen que variables clíniques i/o reproductives com el temps transcorregut des de la menopausa estarien associades a la resposta antipsicòtica en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia, oferint predictors de resposta en aquestes poblacions, i per tant, emfatitzant la necessitat d'un tractament personalitzat basat en el gènere i l'edat reproductiva.

Variables hormonals associades a la resposta antipsicòtica

La hipòtesi de la protecció estrogènica de l'esquizofrènia dóna suport a les diferències de gènere en l'edat d'inici del trastorn, la resposta antipsicòtica i la vulnerabilitat biològica per a les exacerbacions psicòtiques en aquests pacients (21,84). D'altra banda, cal destacar que els nivells elevats de FSH han estat considerats com un marcador biològic de la pèrdua de funció ovàrica en dones, i s'han associat a una pobra resposta ovàrica en qualsevol edat en què aquest fet succeeix (44). A data d'avui, al nostre coneixement, pocs estudis han investigat específicament la relació entre FSH, LH, la ràtio FSH/LH i d'altres hormones gonadals amb la resposta antipsicòtica en dones postmenopàusiques, que han presentat una davallada en els nivells d'estrògens.

Pel que fa a la caracterització biològica de la resposta antipsicòtica en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia, en l'estudi 2 vam investigar la potencial associació entre els nivells sèrics d'hormones gonadals, FSH, LH, la ràtio FSH/LH i la resposta antipsicòtica global, i es va determinar si els nivells hormonals correlacionaven amb els canvis en les diferents dimensions psicopatològiques en l'esquizofrènia a les 12 setmanes de seguiment. Els resultats van ser controlats per la durada del trastorn, la dosi d'antipsicòtic expressada de nou en equivalents d'olanzapina, l'IMC i el tabaquisme, donat que aquestes variables han estat associades amb la resposta antipsicòtica en la menopausa en estudis previs (9, 42).

En l'estudi 2 es va trobar una tendència en l'associació entre una ràtio FSH/LH elevada i un increment en la millora en símptomes psicòtics positius, i amb una pobra resposta en símptomes cognitius. Malgrat la menopausa és un procés biològic

caracteritzat per nivells baixos d'estradiol, sovint trobem diferències en els nivells sèrics hormonals en l'esquizofrènia a la menopausa, donat que els patrons hormonals varien de dona en dona (2,3). En un segon pas, es van realitzar anàlisis de correlació parcial per confirmar l'associació entre els canvis en les puntuacions de les escales i subescales clíniques i els nivells sèrics hormonals. Després de controlar els resultats per potencials factors confusors, un augment en la ràtio FSH/LH es va associar estadísticament amb una millora en símptomes psicòtics positius mesurats per la subescala positiva de la PANSS, suggerint que nivells elevats de FSH i/o nivells baixos de LH s'associen a una millor resposta en símptomes positius. En d'altres paraules, una ràtio FSH/LH elevada, que és una mesura indirecta de la funció ovàrica (49), facilitaria la millora clínica en símptomes psicòtics associada al tractament amb antipsicòtics. A l'ajustar els resultats per variables confusores, la ràtio FSH/LH es va associar a un empitjorament en símptomes psicòtics globals, i particularment a un empitjorament en símptomes psicòtics cognitius mesurats per l'escala CGI. Alguns estudis han observat que la majoria dels pacients que mostren una reducció en símptomes positius amb l'edat presenten paral·lelament una major severitat en símptomes negatius, deteriorament cognitiu i símptomes depressius (85). No obstant això, al corregir els valors p per l'efecte de les múltiples comparacions, mitjançant la correcció de Bonferroni, la ràtio FSH/LH no es va associar a la millora en símptomes positius, ni a l'empitjorament en símptomes psicòtics globals ni cognitius.

A la menopausa, quan la producció ovàrica d'estrògens decreix, els nivells d'andrògens assumeixen un major protagonisme (9, 44). De fet, les principals fonts de producció d'estrògens a la menopausa són el teixit adrenal i adipós, on un enzim anomenat aromatas converteix la testosterona i l'androstendiona en estrògens. En

L'estudi 2, els nivells sèrics de testosterona es van associar a una millora en la resposta antipsicòtica a les 12 setmanes, particularment en símptomes positius. També es va trobar una tendència a correlacionar-se els nivells elevats de testosterona amb millora en símptomes negatius. No obstant això, després d'ajustar els valors p per la correcció de Bonferroni, aquestes correlacions no van ser estadísticament significatives. Recentment, una elevada evidència científica suggereix que la testosterona presenta un paper en la fisiopatologia de l'esquizofrènia, i alguns autors han trobat una correlació entre nivells de testosterona i símptomes cognitius i negatius (86,87). De fet, els autors prèviament mencionats reporten que els nivells sèrics de testosterona circulant tenen un impacte en el funcionament dels homes amb esquizofrènia (no en homes sans). D'altra banda, Sisek-Sprem i col.laboradors van estudiar els nivells de testosterona i les característiques clíniques en una mostra de pacients homes amb esquizofrènia, i van trobar que nivells baixos de testosterona s'associaven amb una major severitat en símptomes negatius (88). Respecte a les dones postmenopàusiques amb esquizofrènia, és escassa l'evidència d'una associació entre la millora clínica i els nivells de testosterona. L'estudi 2 és el primer en intentar dil·lucidar aquesta relació, i en concloure que altres sistemes biològics, hormonals i no hormonals, han de tenir un paper rellevant en la interacció entre els nivells hormonals i la resposta antipsicòtica en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia.

Connectant els resultats: què ens mostra aquesta tesi doctoral?

La FDA defineix un biomarcador com una característica que és objectivament mesurable i avaluada com un indicador de processos biològics normals, processos patogènics o respostes farmacològiques a una intervenció terapèutica (89). L'evidència científica actual suggereix que la definició de biomarcador pels trastorns psiquiàtrics incrementa el potencial de resposta a una gran varietat de farmacoteràpies i millora els estudis que es focalitzen en el desenvolupament de teràpies efectives en aquests trastorns a través de la validació de mesures objectives i l'estratificació dels pacients en funció d'aquests marcadors (90,91).

Donats els resultats de la present tesi doctoral, és raonable concloure que cal dil·lucidar el paper específic de la menopausa i l'adrenopausa en la resposta antipsicòtica en dones amb esquizofrènia, i investigar possibles biomarcadors de resposta farmacològica en aquestes poblacions. La cerca de nous biomarcadors hormonals i neurohormonals en la resposta terapèutica en esquizofrènia és un dels grans desafiaments de la recerca en psiquiatria (90,91).

La menopausa és un període de la vida reproductiva de la dona on succeeixen molts canvis en la farmacocinètica i farmacodinàmia de diversos fàrmacs (2, 4, 92, 93). La pèrdua dels estrògens té un impacte en els enzims hepàtics C34 estrogen-depenents, que tenen un paper rellevant en el metabolisme dels antipsicòtics (2, 4, 94). Alguns autors han tractat d'explicar aquests canvis que apareixen a la menopausa i han especulat que la variabilitat en la resposta en aquestes edats és més elevada pels antipsicòtics orals respecte les formulacions de llarga durada (4, 95-97). A més, s'ha

formulat la hipòtesi que les medicacions orals han mostrat ser menys efectives després de la menopausa que els antipsicòtics injectables de llarga durada, explicant-se aquest fet parcialment per la necessitat de politeràpia en aquest període de temps. En l'estudi 1 i 2 no vam trobar diferències estadísticament significatives en la resposta antipsicòtica global al tenir en compte la via d'administració d'aquests fàrmacs.

L'evidència que aporta l'estudi 1 suggereix que les dones amb esquizofrènia presenten un decliu en la resposta antipsicòtica a la menopausa, procés biològic normal i universal, que pot ser potencialment explicada per la disminució dels estrògens en aquest període, i alhora per la davallada posterior en les concentracions sèriques dels andrògens adrenals (62), que són precursors dels estrògens durant la menopausa (44). Aquest decliu progressiu en la resposta associat als nivells reduïts d'estrògens, particularment s'explicaria per l'efecte activacional dels estrògens (4,65,76,77), que tenen múltiples accions sobre la funció dopaminèrgica estriatal, augmentant la densitat de receptors dopaminèrgics 2 en ratolins i presentant efectes antipsicòtics en humans. Després de la menopausa, els efectes activacionals es redueixen considerablement, i per tant, la protecció conferida pels estrògens es perd.

En l'estudi 2, seguint els resultats de l'estudi 1, vam tractar de correlacionar els nivells sèrics d'hormones gonadals, com estradiol, testosterona, progesterona, i FSH i LH amb la millora clínica associada a antipsicòtics en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia (98). No es van trobar correlacions significatives entre nivells hormonals i millora clínica en aquestes pacients, fet que suggereix de nou que el sistema hipotalàmic-pituitari-adrenal pren un paper important en aquestes edats (44,63). L'anomenada adrenopausa, davallada en nivells d'hormones adrenals, que es dona en els processos d'envelliment, és més acusada en el període de la menopausa.

La present tesi doctoral emfatitza la necessitat d'ampliar la recerca en aquest àmbit, i identificar biomarcadors hormonals, gonadals o adrenals (o la ràtio entre ambdós sistemes) per tal d'incrementar la resposta als antipsicòtics, i aprofundir en el desenvolupament de teràpies efectives mitjançant l'estratificació dels pacients en funció d'aquests marcadors. A la menopausa, hem identificat dos subgrups de dones amb esquizofrènia que presenten algunes característiques diferencials. La contribució de la cerca dels biomarcadors de resposta farmacològica en aquestes població podria alhora estimular la recerca en les hipòtesis etiopatogèniques de l'esquizofrènia.

7-LIMITACIONS I FORTALESES

Algunes limitacions i fortaleeses han de ser tingudes en compte a l'hora d'interpretar els resultats de la present tesi doctoral.

Pel que fa a l'estudi 1, una de les seves principals limitacions és el petit tamany de la mostra que podria haver limitat el poder estadístic. Malgrat això, d'acord amb el nostre coneixement, l'estudi 1 és el primer treball que investiga específicament, en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia, la influència de l'exposició acumulada dels estrògens al llarg de la vida i el període transcorregut des de la menopausa en la resposta antipsicòtica. Per tant, es tracta de la primera mostra de dones postmenopàusiques amb esquizofrènia en la que s'estudien aquestes variables clíniques i reproductives associades a la resposta terapèutica.

A més del tamany de la mostra, en l'estudi 1, al dividir la mostra en dos grups (responedores, no responedores), les submostres van presentar també un tamany petit. Malgrat això, la caracterització de dos subgrups de pacients dones postmenopàusiques amb esquizofrènia suposa una fortaleesa de l'estudi 1, donat que per primera vegada, s'identifiquen dos fenotips de resposta en aquestes dones. La majoria dels estudis tant sols reporten que les dones postmenopàusiques presenten una pitjor resposta clínica en comparació a les dones premenopàusiques, però no caracteritzen subgrups de resposta en població postmenopàusica (2,36,37).

Les pacients incloses a l'estudi 1 i 2 no van rebre el mateix tractament antipsicòtic, fet que suposaria una limitació metodològica. No obstant això, totes les pacients que van participar en els estudis 1 i 2 van rebre dosis d'antipsicòtics

comparables, i l'elecció del tractament antipsicòtic es va realitzar d'acord a criteris purament clínics. Això significa que el tractament va ser prescrit pels clínics a càrrec de les pacients i no pas pels investigadors, ja que el disseny de l'estudi fou observacional i basat en la pràctica clínica diària. En els estudis presentats, 1 i 2, malgrat no es va poder controlar l'efecte del tractament antipsicòtic previ, es va realitzar un període de *cross-tapering* de 2-3 setmanes en què el fàrmac ineficaç es va reduir i es va reintroduir el fàrmac nou. Aquest fet, malgrat ser una limitació de l'estudi, suposa també una fortalesa donat que reflexa la pràctica clínica diària.

Una de les fortaleeses de l'estudi 1 és que la definició de resposta antipsicòtica emprada fou una reducció del 30% o més en la puntuació total de l'escala PANSS. Aquest criteri és congruent amb les recomanacions recents de Leucht (99) que suggereix que la resposta antipsicòtica definida per un punt de tall en una escala psicomètrica en pacients amb esquizofrènia crònica ha de ser menor respecte els pacients amb un primer episodi d'esquizofrènia, essent recomanat pels primers un percentatge al voltant del 25% i pel darrer grup un 50%.

Respecte a l'estudi 2, una de les principals limitacions va ser el petit tamany de la mostra. Malgrat això, cal destacar que es va utilitzar per primera vegada la ràtio FSH/LH per a investigar la seva associació amb la millora clínica en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia, seguint els criteris recentment proposats per Sollberger i Ehlert (60). Els autors recomanen l'ús de coeficients de correlació no paramètrics en la cerca de l'associació d'una ràtio entre dues variables amb una tercera variable. En l'estudi 2, vam seguir aquestes recomanacions. D'altra banda, aquelles variables que no van presentar una distribució normal van ser transformades

logarítmicament abans de procedir a les anàlisis estadístiques, tal i com també recomanen els autors.

Malgrat el petit tamany de la mostra en l'estudi 2, i les múltiples comparacions que es van realitzar, els nostres resultats van ser ajustats per la correcció de Bonferroni dels valors-p. En l'estudi 2 no es van trobar correlacions estadísticament significatives entre els nivells d'hormones gonadals, FSH, LH ni la ràtio FSH/LH, amb la millora clínica associada a la resposta antipsicòtica. No obstant això, s'obren noves línies de recerca centrades en la correlació d'hormones i l'estat psicopatològic en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia. La present tesi doctoral emfatitza la necessitat de realitzar estudis que investiguin la relació entre els sistemes hipotalàmic-pituïtari adrenal i gonadal, i la seva associació amb la resposta antipsicòtica en dones amb esquizofrènia en el període la menopausa.

8-CONCLUSIONS

1. El temps transcorregut des de la menopausa s'associa negativament amb la resposta antipsicòtica global en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia, fet que suggereix un decliu en la resposta antipsicòtica després de la menopausa.
2. En el període de la menopausa es podrien identificar dos subgrups de dones amb esquizofrènia. D'una banda, un grup de pacients responedores a antipsicòtics i que presentarien una edat més propera a la menopausa. D'altra banda, un segon grup de dones amb esquizofrènia que no mostrarien resposta a antipsicòtics, associant-se la manca de resposta a un període de temps transcorregut des de la menopausa més perllongat.
3. La disfunció en l'eix hipotalàmic-pituïtari-adrenal que acompanya als processos d'envelliment (adrenopausa i menopausa) podria ser la responsable de la davallada en la resposta antipsicòtica en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia; les quals d'altra banda ja presenten una menor resposta antipsicòtica en comparació amb les dones premenopàusiques amb esquizofrènia.
4. Una ràtio FSH/LH elevada, àmpliament descrita com a un índex d'escassa resposta ovàrica, i per tant d'edat reproductiva, no s'associa a la resposta antipsicòtica en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia.
5. Els nivells sèrics d'hormones gonadals, FSH i LH, no es correlacionen amb la millora clínica associada al tractament antipsicòtic, en cap de les dimensions clíniques, en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia.

6. Malgrat no es troba correlació entre la ràtio FSH/LH i/o hormones gonadals amb la resposta antipsicòtica en dones postmenopàusiques amb esquizofrènia, els estudis 1 i 2 obren noves línies de recerca en la correlació d'hormones i millora clínica en aquestes pacients.
7. Els sistemes hipotalàmic-pituïtari-adrenal i gonadal no funcionen de forma independent l'un de l'altre. Per aquest motiu, la ràtio o la relació entre les hormones d'ambdós sistemes i la resposta antipsicòtica en dones postmenopàusiques ha de ser investigada en futur estudis.
8. L'estudi de les bases neurobiològiques de la resposta antipsicòtica en l'esquizofrènia hauria d'incloure el paper dels receptors estrogènics i receptors d'altres hormones de l'eix adrenal i gonadal.

9-ACRÒNIMS I ABREVIACIONS

ABC	Age, Beginning, Course
CGI	Escala d'Impressió Clínica Global
5-HT1A	Receptors 5-hidroxitriptamina 1A
5-HT2A	Receptors 5-hidroxitriptamina 1A
D2	Receptors D2 de dopamina
DSM-IV-TR	Manual Diagnòstic i Estadístic dels Trastorns Mentals, quarta edició revisada.
DUP	Duració de la Psicosi no Tractada
E2	Estradiol
EQ-VAS	Escala Visual Analògica de Qualitat de Vida
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Hormona Estimulant del Fol·licle
HPLC/DAD	Cromatografia Líquida d'Alta Resolució
IMC	Índex de Massa Corporal
IMS	Societat Internacional de la Menopausa
LH	Hormona Luteostimulant

NEDES	The Assessment Research Group in Schizophrenia
9-OH-R	9-hidroxi-risperidona
PANSS	Escala de les Síndromes Positiva i Negativa
PSP	Escala de Funcionament Personal i Social
SCID-I	Entrevista Clínica Estructurada pels Trastorns de l'Eix I del DSM-IV
SHBG	Globulina Lligada a Hormones Sexuals
SOHO	Schizophrenia Outpatient Health Outcomes

10-REFERÈNCIES

1. Riecher-Rössler A, Häfner H. Gender aspects in schizophrenia: bridging the border between social and biological psychiatry. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2000;407:58-62.
2. Seeman MV. Interaction of sex, age, and neuroleptic dose. *Compr Psychiatry.* 1983;24(2):125-8.
3. Riecher-Rössler A, de Geyter C. The forthcoming role of treatment with oestrogens in mental health. *Swiss Med Wkly.* 2007;137(41-42):565-72.
4. Seeman MV. Treating schizophrenia at the time of menopause. *Maturitas.* 2012;72(2):117-20.
5. Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2000;401:3-38.
6. Seeman MV. Estrogen, schizophrenia and neurodevelopment. *Womens Health (Lond).* 2006;2(4):571-6.
7. Riecher-Rössler A, Häfner H. Schizophrenia and oestrogens--is there an association? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1993;242(6):323-8.
8. Riecher-Rössler A, Kulkarni J. Estrogens and gonadal function in schizophrenia and related psychoses. *Curr Top Behav Neurosci.* 2011;8:155-71.

9. González-Rodríguez A, Catalán R, Penadés R, Bernardo M. The oestrogen dysfunction hypothesis in schizophrenia: The need for an integrative approach to treat postmenopausal women. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50(12):1207-8.
10. Häfner H, Riecher-Rössler A, Maurer K, Fätkenheuer B, Löffler W. First onset and early symptomatology of schizophrenia. A chapter of epidemiological and neurobiological research into age and sex differences. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1992;242(2-3):109-18.
11. Häfner H, Maurer K, Löffler W, an der Heiden W, Munk-Jørgensen P, Hambrecht M, et al. The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1998;33(8):380-6.
12. González-Rodríguez A, Studerus E, Spitz A, Bugra H, Aston J, Borgwardt S, et al. Gender differences in the psychopathology of emerging psychosis. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2014;51(2):85-92.
13. Usall J, Ochoa S, Araya S, Márquez M; NEDES Group (Assessment Research Group in Schizophrenia). Gender differences and outcome in schizophrenia: a 2-year follow-up study in a large community sample. *Eur Psychiatry*. 2003;18(6):282-4.
14. González-Rodríguez A, Molina-Andreu O, Penadés R, Garriga M, Pons A, Catalán R, et al. Delusional Disorder over the Reproductive Life Span: The Potential Influence of Menopause on the Clinical Course. *Schizophr Res Treatment*. 2015;2015:979605.
15. Weickert TW, Weinberg D, Lenroot R, Catts SV, Wells R, Vercammen A, et al. Adjunctive raloxifene treatment improves attention and memory in men and women with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2015;20(6):685-94.

16. Brzezinski A, Brzezinski-Sinai NA, Seeman MV. Treating schizophrenia during menopause. *Menopause*. 2017;24(5):582-8.
17. Labad J, Martorell L, Huerta-Ramos E, Cobo J, Vilella E, Rubio-Abadal E, et al. Pharmacogenetic study of the effects of raloxifene on negative symptoms of postmenopausal women with schizophrenia: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(10):1683-9.
18. Usall J, Huerta-Ramos E, Labad J, Cobo J, Núñez C, Creus M, et al. Raloxifene as an Adjunctive Treatment for Postmenopausal Women With Schizophrenia: A 24-Week Double-Blind, Randomized, Parallel, Placebo-Controlled Trial. *Schizophr Bull*. 2016;42(2):309-17.
19. Riecher-Rössler A, Kulkarni J. Estrogens and gonadal function in schizophrenia and related psychoses. *Curr Top Behav Neurosci*. 2011;8:155-71.
20. Kulkarni J, Hayes E, Gavrilidis E. Hormones and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25(2):89-95.
21. Riecher-Rössler A. Oestrogens, prolactin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and schizophrenic psychoses. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(1):63-72.
22. Riecher-Rössler A, Häfner H, Stumbaum M, Maurer K, Schmidt R. Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophr Bull*. 1994;20(1):203-14.
23. Gleeson PC, Worsley R, Gavrilidis E, Nathoo S, Ng E, Lee S, et al. Menstrual cycle characteristics in women with persistent schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50(5):481-7.

24. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(5):417-28.
25. Seeman MV. Neuroleptic prescriptions for men and women. *Soc Pharmacol*. 1989;3:219-36.
26. Køster A, Lajer M, Lindhardt A, Rosenbaum B. Gender differences in first episode psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2008;43(12):940-6.
27. Seeman MV. Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry*. 2004;161(8):1324-33.
28. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr Res Treatment*. 2012;2012:916198.
29. Szymanski S, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff D, Loebel A, Geisler S, et al. Gender differences in onset of illness, treatment response, course, and biologic indexes in first-episode schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1995;152(5):698-703.
30. Usall J, Suarez D, Haro JM; SOHO Study Group. Gender differences in response to antipsychotic treatment in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2007;153(3):225-31.
31. Szymanski S, Lieberman J, Pollack S, Kane JM, Safferman A, Munne R, et al. Gender differences in neuroleptic nonresponsive clozapine-treated schizophrenics. *Biol Psychiatry*. 1996;39(4):249-54.

32. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Cadoret RJ. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1991;148(2):231-5.
33. Ciapparelli A, Ducci F, Carmassi C, Carlini M, Paggini R, Catena M, et al. Predictors of response in a sample of treatment-resistant psychotic patients on clozapine. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;254(5):343-6.
34. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C, Howard A, et al. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry*. 1994;151(12):1744-52.
35. Labelle A, Light M, Dunbar F. Risperidone treatment of outpatients with schizophrenia: no evidence of sex differences in treatment response. *Can J Psychiatry*. 2001;46(6):534-41.
36. Goldstein JM, Cohen LS, Horton NJ, Lee H, Andersen S, Tohen M, et al. Sex differences in clinical response to olanzapine compared with haloperidol. *Psychiatry Res*. 2002;110(1):27-37.
37. Seeman MV, Gupta R. Selective review of age-related needs of women with schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2015;9(1):21-9.
38. Grigoriadis S, Seeman MV. The role of estrogen in schizophrenia: implications for schizophrenia practice guidelines for women. *Can J Psychiatry*. 2002;47(5):437-42.
39. Tao X, Jiang A, Yin L, Li Y, Tao F, Hu H. Body mass index and age at natural menopause: a meta-analysis. *Menopause*. 2015;22(4):469-74.

40. Hardy R, Mishra GD, Kuh D. Body mass index trajectories and age at menopause in a British birth cohort. *Maturitas*. 2008;59(4):304-14.
41. Sun L, Tan L, Yang F, Luo Y, Li X, Deng HW, et al. Meta-analysis suggests that smoking is associated with an increased risk of early natural menopause. *Menopause*. 2012;19(2):126-32.
42. Parente RC, Faerstein E, Celeste RK, Werneck GL. The relationship between smoking and age at the menopause: A systematic review. *Maturitas*. 2008;61(4):287-98.
43. van der Leeuw C, Habets P, Gronenschild E, Domen P, Michielse S, van Kroonenburgh M, et al. Testing the estrogen hypothesis of schizophrenia: associations between cumulative estrogen exposure and cerebral structural measures. *Schizophr Res*. 2013;150(1):114-20.
44. Hall JE. Endocrinology of the Menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(3):485-96.
45. Forman RG, Demouzon J, Feinstein MC, Testart J, Frydman R. Studies on the influence of gonadotrophin levels in the early follicular phase on the ovarian response to stimulation. *Hum Reprod*. 1991;6(1):113-7.
46. Kofinas JD, Elias RT. Follicle-stimulating hormone/luteinizing hormone ratio as an independent predictor of response to controlled ovarian stimulation. *Womens Health (Lond)*. 2014;10(5):505-9.
47. Prasad S, Gupta T, Divya A. Correlation of the Day 3 FSH/LH Ratio and LH Concentration in Predicting IVF Outcome. *J Reprod Infertil*. 2013;14(1):23-8.

48. Seckin B, Turkcapar F, Ozaksit G. Elevated day 3 FSH/LH ratio: a marker to predict IVF outcome in young and older women. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(3):231-6.
49. Lyu SW, Kim JW, Choi CH, Seok HH, Yoon TK, Kim A. Impact of high basal FSH/LH ratio in women with normal FSH levels on in vitro fertilization outcomes. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(5):424-9.
50. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76.
51. Peralta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1994;53(1):31-40.
52. Apiquian R, Elena Ulloa R, Herrera-Estrella M, Moreno-Gómez A, Erosa S, Contreras V, et al. Validity of the Spanish version of the Personal and Social Performance scale in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009;112(1-3):181-6.
53. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Bousoño M, Bascaran MT, Guzmán-Quilo C, Bobes J, et al. Validation of the Spanish Personal and Social Performance scale (PSP) in outpatients with stable and unstable schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2011;4(1):9-18.
54. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry.* 1976;33(6):766-71.
55. Haro JM, Kamath SA, Ochoa S, Novick D, Rele K, Fargas A, et al. The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2003;(416):16-23.

56. Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié JP, Landsberg W, Dewaele P, McQuade RD, et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(8):1115-25.
57. Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Furukawa T, Cipriani A, et al. Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotic Drugs: The Classical Mean Dose Method. *Schizophr Bull*. 2015;41(6):1397-402.
58. van der Gaag M, Hoffman T, Remijnsen M, Hijman R, de Haan L, van Meijel B, et al. The five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale II: A ten-fold cross-validation of a revised model. *Schizophr Res*. 2006;85(1-3):280–7.
59. Jerrell JM, Hrisko S. Utility of Two PANSS 5-Factor Models for Assessing Psychosocial Outcomes in Clinical Programs for Persons with Schizophrenia. *Schizophr Res Treatment*. 2013;2013:705631.
60. Sollberger S, Ehlert U. How to use and interpret hormone ratios. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:385-97.
61. Curtin F, Schulz P. Multiple correlations and Bonferroni's correction. *Biol Psychiatry*. 1998;44(8):775-7.
62. González-Rodríguez A, Catalán R, Penadés R, Ruiz Cortés V, Torra M, Seeman MV, et al. Antipsychotic Response Worsens With Postmenopausal Duration in Women With Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2016; 36(6):580-587.
63. González-Rodríguez A, Bernardo M, Penadés R, Arias B, Ruiz Cortés V, Seeman MV, et al.. Do FSH/LH ratio and gonadal hormone levels predict clinical improvement

in postmenopausal schizophrenia women? Arch Womens Ment Health. 2017; 20(5):613-620.

64. Glick ID, Bossie CA, Alphs L, Canuso CM. Onset and persistence of antipsychotic response in patients with schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 2009; 29(6):542-7.

65. Seeman MV, Lang M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences. Schizophr Bull. 1990; 16(2):185-94.

66. Smith S. Gender differences in antipsychotic prescribing. Int Rev Psychiatry. 2010; 22(5):472-84.

67. Pinals DA, Malhotra AK, Missar CD, Pickar D, Breier A. Lack of gender differences in neuroleptic response in patients with schizophrenia. Schizophr Res. 1996; 22(3):215-22.

68. Crespo-Facorro B, Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, Ramírez-Bonilla M, Martínez-García O, Pardo-García G, et al. Predictors of acute treatment response in patients with a first episode of non-affective psychosis: sociodemographics, premorbid and clinical variables. J Psychiatr Res. 2007; 41(8):659-66.

69. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Am J Psychiatry. 1999 Apr;156(4):544-9.

70. Nelson HD. Menopause. Lancet. 2008; 371(9614):760-70.

71. Col NF, Fairfield KM, Ewan-Whyte C, Miller H. In the clinic. Menopause. Ann Intern Med. 2009 ;150(7): ITC4-1-15.

72. Parker CR Jr, Slayden SM, Azziz R, Crabbe SL, Hines GA, Boots LR, et al. Effects of aging on adrenal function in the human: responsiveness and sensitivity of adrenal androgens and cortisol to adrenocorticotropin in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1): 48-54.
73. Alesci S, Koch CA, Bornstein SR, Pacak K. Adrenal androgens regulation and adrenopause. *Endocr Regul.* 2001;35(2): 95-100.
74. Ferrari E, Cravello L, Muzzoni B, Casarotti D, Paltro M, Solerte SB, et al. Age-related changes of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: pathophysiological correlates. *Eur J Endocrinol.* 2001;144(4): 319-29.
75. Kulkarni J, Gavrilidis E, Wang W, Worsley R, Fitzgerald PB, Gurvich C, et al. Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age. *Mol Psychiatry.* 2015 ;20(6): 695-702.
76. Seeman P. Atypical neuroleptics: role of multiple receptors, endogenous dopamine, and receptor linkage. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1990; 358:14-20.
77. Häfner H. Gender differences in schizophrenia. *Estrogen Eff Psychiatr Disord.* 2005; 28:53-94.
78. Seeman MV. The role of estrogen in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci.* 1996; 21(2):123-7.
79. Misiak B, Kiejna A, Frydecka D. Assessment of cigarette smoking status with respect to symptomatic manifestation in first-episode schizophrenia patients. *Compr Psychiatry.* 2015; 58:146-51.

80. Zhang XY, Chen DC, Xiu MH, Haile CN, Sun H, Lu L, et al. Cigarette smoking and cognitive function in Chinese male schizophrenia: a case-control study. *PLoS One*. 2012; 7(5):e36563.
81. Cohen CI, Vahia I, Reyes P, Diwan S, Bankole AO, Palekar N, et al. Focus on geriatric psychiatry: schizophrenia in later life: clinical symptoms and social well-being. *Psychiatr Serv*. 2008; 59(3):232-4.
82. Harris JG, Kongs S, Allensworth D, Martin L, Tregellas J, Sullivan B, et al. Effects of nicotine on cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29(7):1378-85.
83. Hickling LM, Perez-Iglesias R, Ortiz-García de la Foz V, Balanzá-Martínez V, McGuire P, Crespo-Facorro B, et al. Tobacco smoking and its association with cognition in first episode psychosis patients. *Schizophr Res*. 2017, en Premsa.
84. Cuthbert B, Insel T. Classification issues in women's mental health: clinical utility and etiological mechanisms. *Arch Womens Ment Health*. 2010; 13(1):57-9.
85. Colijn MA, Nitta BH, Grossberg GT. Psychosis in Later Life: A Review and Update. *Harv Rev Psychiatry*. 2015; 23(5):354-67.
86. Moore L, Kyaw M, Vercammen A, Lenroot R, Kulkarni J, Curtis J, et al. Serum testosterone levels are related to cognitive function in men with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2013; 38(9):1717-28.
87. Ji E, Weickert CS, Lenroot R, Catts SV, Vercammen A, White C, et al. Endogenous testosterone levels are associated with neural activity in men with schizophrenia during facial emotion processing. *Behav Brain Res*. 2015; 286:338-46.

88. Sisek-Šprem M, Križaj A, Jukić V, Milošević M, Petrović Z, Herceg M. Testosterone levels and clinical features of schizophrenia with emphasis on negative symptoms and aggression. *Nord J Psychiatry*. 2015; 69(2):102-9.
89. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. *Clin Pharmacol Ther*. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. 2001; 69(3):89–95.
90. Penadés R, García-Rizo C, Bioque M, González-Rodríguez A, Cabrera B, Mezquida G, Bernardo M. The search for new biomarkers for cognition in schizophrenia. *Schizophr Res: Cogn*. 2015; 2:172-178.
91. Cabrera B, Bioque M, Penadés R, González-Pinto A, Parellada M, Bobes J, et al. Cognition and psychopathology in first-episode psychosis: are they related to inflammation? *Psychol Med*. 2016; 46(10):2133-44.
92. Wolbold R, Klein K, Burk O, Nüssler AK, Neuhaus P, Eichelbaum M, et al. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. *Hepatology*. 2003; 38(4):978-88.
93. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009; 41(2):67-76.
94. Dorne JL, Walton K, Renwick AG. Human variability in CYP3A4 metabolism and CYP3A4-related uncertainty factors for risk assessment. *Food Chem Toxicol*. 2003; 41(2):201-24.

95. Quintas LEM, Gram KRS, da Silveira GPE, Lopes DVS, Pôças ESC. Pharmacokinetic modifications and drug-drug interactions in clinical monitoring of the elderly: a short review. *Pharm Anal Acta*. 2011; 2:141.
96. Lynch WJ, Roth ME, Carroll ME. Biological basis of sex differences in drug abuse: preclinical and clinical studies. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002; 164(2):121-37.
97. Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Curr Drug Metab*. 2011; 12(7):601-10.
98. Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, Dickersin K. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 1:MR000006.
99. Leucht S. Measurements of response, remission, and recovery in schizophrenia and examples for their clinical application. *J Clin Psychiatry*. 2014;75 Suppl 1:8-14.