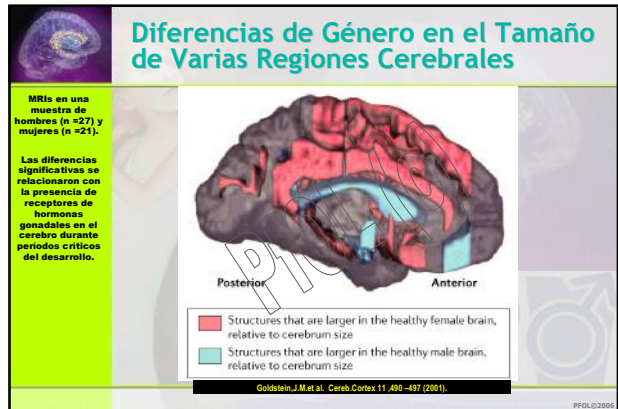


DIFERENCIAS DE GÉNERO EN LA RESPUESTA A PSICOFARMACOS

Jorge M Tamayo, MD, BMSS

PFOL02005



Diferencias de Género en el Tamaño de Varias Regiones Cerebrales

MRI's en una muestra de hombres (n =27) y mujeres (n =21).


Las diferencias significativas se relacionaron con la presencia de receptores de hormonas gonadales en el cerebro durante periodos críticos del desarrollo.

Posterior Anterior

- Structures that are larger in the healthy female brain, relative to cerebrum size
- Structures that are larger in the healthy male brain, relative to cerebrum size

Goldstein J, et al. Cereb. Cortex 11:490-497 (2001).

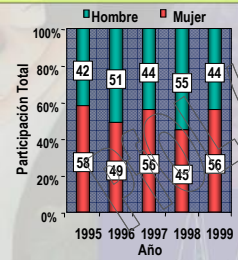
PFOL02005



Participación de las Mujeres en Estudios Clínicos Sometidos a la FDA

La tasa de participación de las mujeres en los estudios clínicos es aparentemente similar a la de los hombres, incluso cuando productos específicos para uno u otro género son excluidos.

Sin embargo, sólo un 25% de los sujetos en estudios de fase I son mujeres



■ Hombre ■ Mujer

Participación Total


Año

Neurofarmacología:
 • Participación femenina: 61%
 • Diferencias de género: 22%
 • PK = 90%
 • Safety = 12%
 • Efficacy = 5%

Datos de la FDA de 185 nuevas moléculas aprobadas entre 1995 y 1999. Las revisiones contienen descripciones de 2.581 protocolos clínicos y envuelven a 334.551 sujetos

Togio E et al. June, 2001. Office of Special Health Issues, U.S. Food and Drug Administration

PFOL02005




Relevancia de las Diferencias Farmacocinéticas Relacionadas con Género

- El metabolismo de fármacos parece ser el factor farmacocinético más importante a tener en cuenta en la variabilidad inter-género (CYP1A2 y CYP3A4?).
- Factores fisiológicos a considerar (♀ vs ♂):
 - Mayor porcentaje de grasa corporal
 - Menor peso corporal y tamaño de los órganos
 - Menor tasa de filtración glomerular
 - Menor motilidad gástrica (efecto estrogénico)
- Pero, en general no es necesario considerar ajustes de dosificación por la variable de género

Chen et al. Clin Pharmacol Ther 2000;68:510-21; Kornstein et al. Psych Clin North Am 2000;7:23-37; Melibohm et al. Clin Pharmacokinet 2002; 41 (5): 329-342; Gandhi et al. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2004; 44:499-523

PFOL02005



Efectos del Género y la Edad en Niveles Plasmáticos de Clozapina

Hallazgos:

- No diferencias en menores vs. mayores de 34 años
- Una tendencia no significativa a mayores NP de clozapina en mujeres y no fumadores

	Younger than 34 years (n=24)	34 years old or older (n=26)
CLZ (ng/ml/mg/day/kg)	86.5 (41.0-124.3)	70.9 (33.9-143.9)
NCLZ (ng/ml/mg/day/kg)	23.8 (15.3-50.3)	26.4 (11.8-67.3)
Ratio (NCLZ:CLZ)	0.36 (0.24-0.55)	0.41 (0.26-0.51)
NCLZ+CLZ (ng/ml/mg/day/kg)	122.0 (54.2-159.7)	87.3 (45.7-215.3)


	Men (n=26)	Women (n=24)
CLZ (ng/ml/mg/day/kg)	57.3 (17.6-125.3)	86.8 (57.7-127.0)*
NCLZ (ng/ml/mg/day/kg)	21.8 (9.96-38.15)	35.6 (14.2-62.6)
Ratio NCLZ:CLZ	0.36 (0.24-0.46)	0.42 (0.24-0.55)
NCLZ+CLZ (ng/ml/mg/day/kg)	78.5 (31.8-152.2)	125.6 (82.0-190.0)*

* Mann-Whitney test; p = .09 and .07, respectivamente

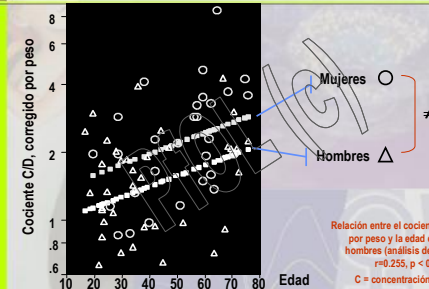
CLZ=clozapina; NCLZ=norclozapina. Los valores se presentan como medias y percentiles (en paréntesis) de los parámetros plasmáticos de clozapina

Pakog et al. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2002;26:473-480

PFOL02005



Efectos de la Edad y el Género en los Niveles Plasmáticos de Olanzapina



El cociente conc./dosis fue 33.5% más alto en las mujeres que en los hombres, independiente de la edad (p=0.032)

Impacto de la edad: 9.4% de aumento por cada 10 años (p = 0.020)

Relación entre el cociente C/D corregido por peso y la edad en mujeres y hombres (análisis de covarianza): r=0.255, p < 0.0001. C = concentración; D = dosis

Weiss et al. J Clin Psychopharmacol 2005;25:570-574

PFOL02005

Parte 1

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS MUJERES CON TRASTORNOS DEPRESIVOS

El Papel de las Hormonas y las Monoaminas

PPOLG-2006

Demografía del Primer Episodio del TDM por Edad y Género

Las tasas de depresión en las jóvenes de 9 a 13 años se elevan significativamente en la pubertad media (transición a Tanner III)

Los niveles fluctuantes de hormonas gonadales y gonadotropinas hacen al eje HPA más vulnerable a estresores psicosociales

The Epidemiologic Catchment Area Study, 1990; Jaffee et al. Arch Gen Psychiatry. 2002;59:215-222

PPOLG-2006

Diferencias de Género en las Características de la Depresión

Parámetros	♀ vs. ♂
Síntomas vegetativos atípicos (hiperfagia, hipersomnía, ↑ peso)	Más común
Comorbilidad con trastornos de la alimentación o de ansiedad	Mayor
Comorbilidad con alcoholismo y abuso de sustancias	Menos frecuente
Asociación con estresores interpersonales	Más frecuente
Asociación con estresores laborales	Menos frecuente
Efecto estacional en el ánimo	Mayor
Riesgo de cronicidad y recurrencia	Puede ser mayor
Intento suicida	Más frecuente
Suicidio consumado	Menos frecuente

Kornstein SG et al. Psychopharmacol Bull 2002; 36 (suppl. 3): 99-112; Kessler RC et al. Arch Gen Psychiatry 1999; 56:517-526

PPOLG-2006

Understanding Gender Differences In Depression

TYPE OF EXPLANATION	DESCRIPTION	EVALUATION
Biological		
- Gonadal hormones (E2)	Disruption of neurotransmitter system functioning (serotonin)	Plausible only for women with genetic vulnerabilities
- Genetic vulnerability	Genetic predisposition to depression	Contrary results
- Biological stress reactivity	Dysregulation of HPA response to stress	
Psychological		
- Interpersonal orientation	F > M	Cross-sectional evidence from survey studies
- Rumination	F > M when distressed	Longitudinal survey and laboratory studies
Social		
- Traumatic events	F > M (sexual abuse)	Clear contribution to depression
- Increased vulnerability to stressful life events	F > M (poverty, inequities, chronic stressors)	Contribution to MDD not as clear

Nolen-Hoeksema. TEN. 2002; 4(5):32-34;39-40; Steiner et al. J Affect Disord 2003;74:67-83; MacQueen & Chokka. Can J Psychiatry 2004;49(suppl):219-468

PPOLG-2006

Tratamiento Farmacológico de la Depresión en Mujeres de EUA & RU

Las mujeres recibieron dos veces más prescripciones de antidepresivos que los hombres entre 1985 y 1999

La tasa de suicidios bajó 12.8% en hombres vs 22.5% en mujeres

Grunebaum, et al. J Clin Psychiatry. 2004;65:1456-1462; Gunnell & Ashby. BMJ 2004;329:34-38

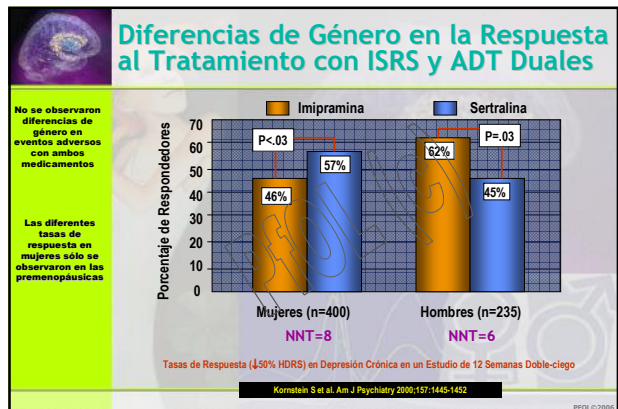
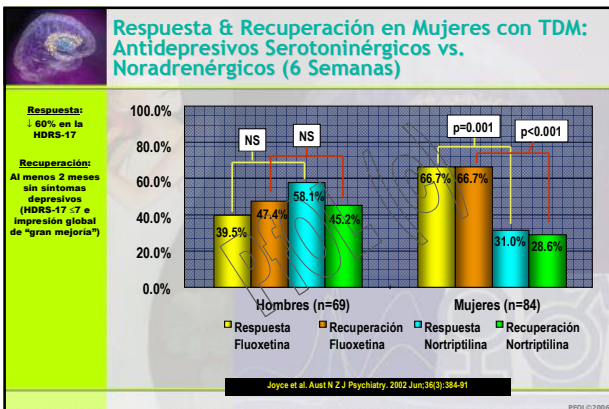
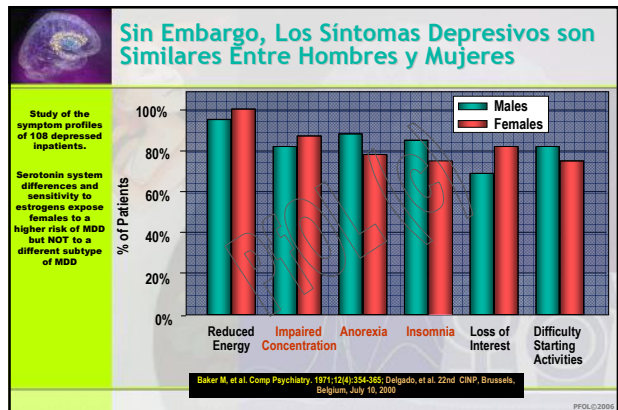
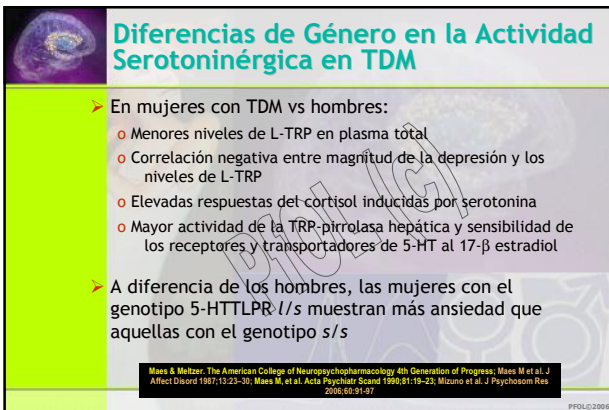
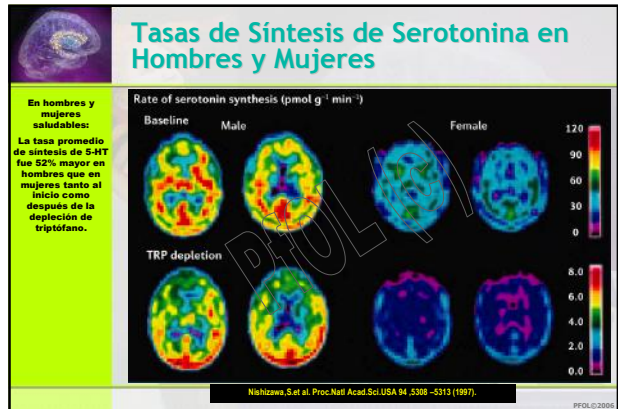
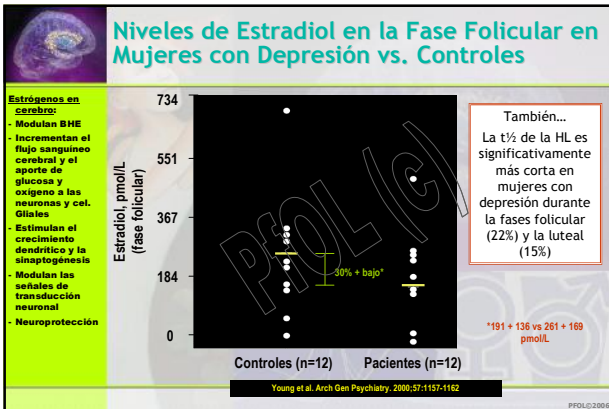
PPOLG-2006

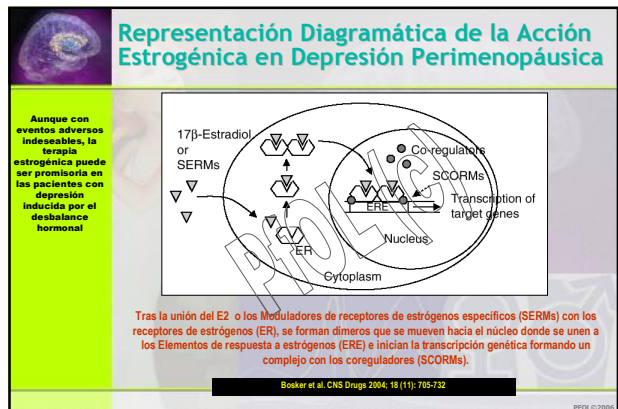
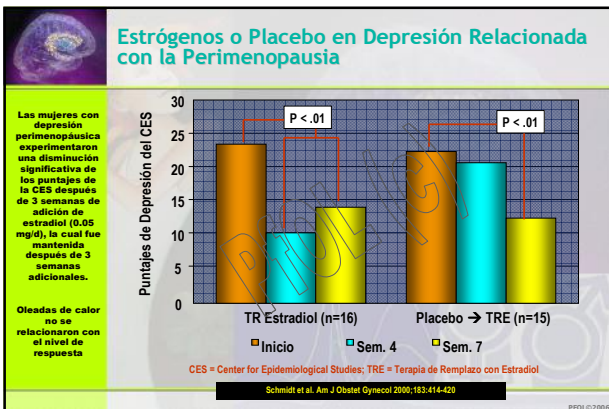
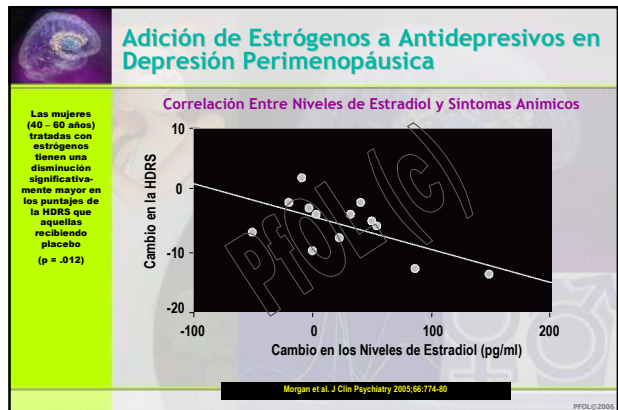
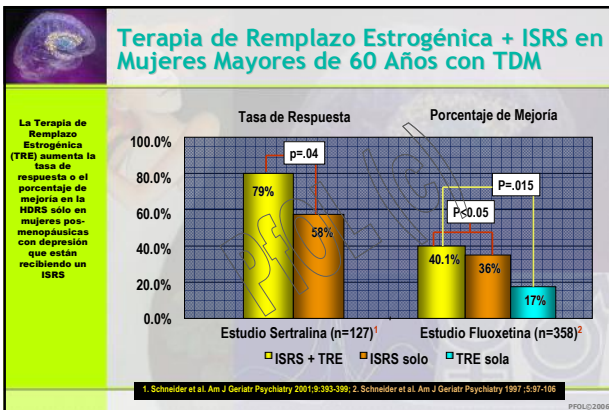
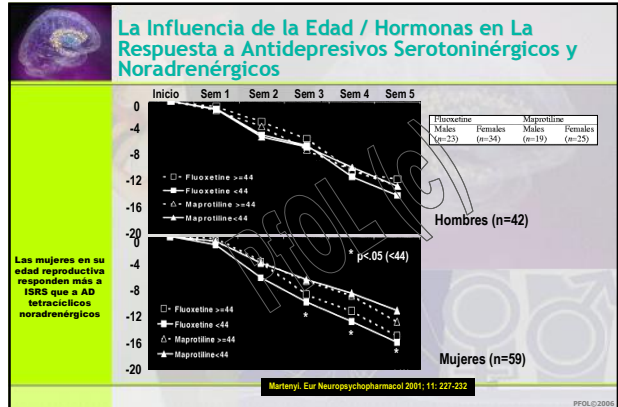
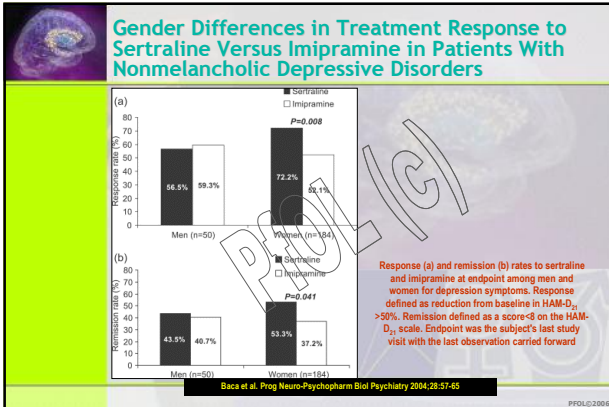
Empeoramiento de la Depresión Relacionado con el Ciclo Menstrual

En mujeres con depresión crónica y empeoramiento del estado de ánimo en el momento de la evaluación, se pudo determinar que el mismo era más frecuente durante la fase premenstrual sugiriendo una participación crucial de los ciclos hormonales.

Kornstein SG. J Clin Psychiatry. 2002; 63:602-609

PPOLG-2006





Terapia Hormonal Posmenopáusica: Nuevos Retos

Se tiene ahora suficiente información para apoyar la hipótesis de que la edad o el tiempo desde la menopausia está asociada a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares cuando se prescribe la terapia hormonal

Premenopausal Years vs **Postmenopausal Years** (Years Since Menopause Onset: 5, 10, 15, 20)

Stages of Atherosclerosis: Fatty Streaks → Fatty Plaques → Atherosclerotic Plaques → Unstable Plaques → Clinical Events

Observational Studies vs **Clinical Trials (1st and 2nd Prevention)**

Favorable Lipid and Endothelial Effects of Estrogen Predominate (Favorable Influence of Initiating Exogenous Estrogens)

Prothrombotic and Proinflammatory Effects of Estrogen Predominate (Adverse Influence of Initiating Exogenous Estrogens)

Manson et al. Menopause 2006;13:139-147

Interacciones Género-Edad-Reemplazo Hormonal y Remisión con Antidepresivos

Subgroup	Women			Men	
	PBO*	SSRI	VEN	SSRI	VEN
<50 years	26% (54/211)	36% (127/350)	44% (172/394)	28% (35/123)	36% (72/200)
≥50 years	17% (11/65)	28% (37/131)	48% (78/161)	21% (18/87)	35% (24/68)
HRT -	16% (7/45)	27% (28/105)	50% (63/127)	NA	NA
HRT +	20% (4/20)	35% (9/26)	44% (15/34)	NA	NA

Meta-análisis de 8 estudios clínicos doble-ciego controlados.

PBO, placebo; SSRI, Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina; VEN, venlafaxina; HRT, Terapia de Reemplazo Hormonal; NA, no aplicable

En Mujeres, la pobre respuesta a ISRS en el grupo de mayor edad (p<.04) es compensada con la adición de la terapia de reemplazo hormonal

Thase ME et al. Journal Of Women's Health 2005;14:609-616

Duloxetine Vs. Placebo. Diferencias de Género en Respuesta

Las tasas de respuesta (59% y 64%) y remisión (43% y 45%) fueron equivalentes entre hombres y mujeres y en ambos casos superiores para duloxetina vs. Placebo (p<.005)

Datos de 2 estudios con 60 mg/día de duloxetina

Mean Change in HAM-D-17 Total Score (Week 0 to 9)

Legend: Female, Placebo (N=173); Female, Duloxetine (N=161); Male, Placebo (N=78); Male, Duloxetine (N=83)

† Male, duloxetine: p=.023 vs. Male, placebo; female duloxetine: p=.005 vs. Placebo
*p<.05 vs. placebo; **p<.005 vs. placebo

Kornstein S et al. J Clin Psychiatry 2006; 67:761-770

Duloxetine Vs. Placebo. Diferencias de Género en Control del Dolor (VAS Scale)

Las tasas de respuesta (59% y 64%) y remisión (43% y 45%) fueron equivalentes entre hombres y mujeres y en ambos casos superiores para duloxetina vs. Placebo (p<.005)

% Change in VAS Scale (Overall Pain, Headache, Back Pain, Shoulder Pain, Menstrual/Other Daily Activities, Time in Pain While Awake)

Legend: Placebo, Duloxetine

†p<.05 vs. Placebo; **p<.005 vs. placebo

Kornstein S et al. J Clin Psychiatry 2006; 67:761-770

Sin Embargo, No se Observan Diferencias de Género en Respuestas a Antidepresivos Serotoninérgicos en Depresión Melancólica

3 estudios doble-ciego controlados comparando Clomipramina versus citalopram, paroxetina y moclobemida (Danish University Studies)

Cambio Promedio de la HDRS (0 to 5 Semanas)

Legend: Male patients (N=186); Female patients (N=96)

Tasas de Remisión (HDRS<8)
Hombres = 31.3%
Mujeres = 30.1%
OR=1.08 (0.61-1.91)

Tasas de Respuesta (↓ 50% HDRS)
Hombres = 56.3%
Mujeres = 53.3%
OR=0.98 (0.57-1.69)

Hildebrandt. Am J Psychiatry, Volume 160(9), September 2003, 1640-1650

Un Análisis Retrospectivo No Reportó Diferencias de Género en la Respuesta a Antidepresivos

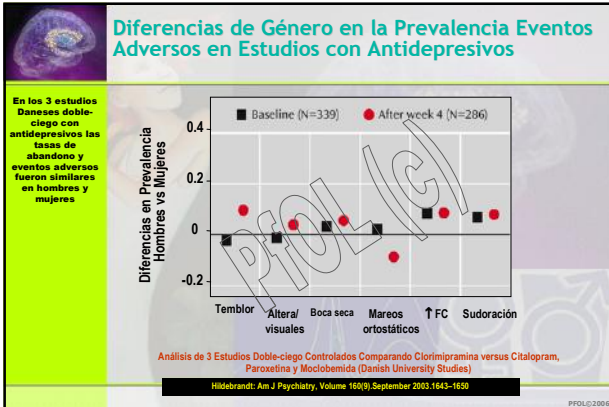
Un total de 1,746 pacientes participaron en nueve diferentes estudios. Los autores concluyen:

"Hombres y mujeres, jóvenes y >50 años tienen tasas de respuesta equivalentes a tricíclicos y fluoxetina"

Las mujeres < 50 años mostraron una respuesta estadísticamente superior a IMAOs, pero de magnitud no relevante clínicamente

Percentages of Patients with a Partial or Full Response to Medication (Time, Week 0 to 12)

Quilkin, et al Am J Psychiatry 2002; 159:1848-1854



Parte 2

DIFERENCIAS DE GÉNERO EN EL TRATAMIENTO DE OTROS TRASTORNOS DEL AFECTO

Más Sobre el Papel de la Serotonina en la Mujer

Fluoxetina vs Bupropión en TDPM. Cambios en HDRS & GAS

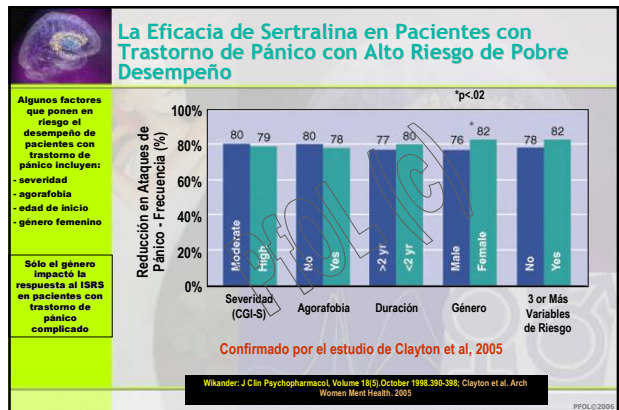
En TDPM los ISRS son significativamente superiores a los AD sin acción serotoninérgica y al placebo

	Inicio	Ciclo 3
HDRS		
Fluoxetina 20mg/día	32 ± 4	15 ± 8*
Bupropión 300 mg/día	28 ± 7	23 ± 11
Placebo	33 ± 5	30 ± 10
GAS		
Fluoxetina	53 ± 6	72 ± 13*
Bupropión	58 ± 5	63 ± 12
Placebo	55 ± 4	57 ± 8

*p<0.05, fluoxetina vs. placebo

TDPM - Trastorno Disfórico Premenstrual; Hamilton Rating Scale for Depression - HDRS; Global Assessment Scale - GAS

Pearstein et al. J Clin Psychopharmacol. 1997 Aug; 17(4):281-8



Diferencias de Género en la Respuesta al Tratamiento del TEPT

CD-RISC: Escala de auto-evaluación de 25 ítems que va de 0 a 100, con valores normativos promedio de 80.4 para la población general y de 50.3 en pacientes con TEPT

La capacidad de recuperarse o volver atrás. Del latín *salire* (saltar) y *resilire* (saltar atrás)

92 sujetos con TEPT crónico involucrados en 3 estudios doble-ciego con tiagabina (n=13), fluoxetina (n=25) o sertralina (n=54) vs placebo

	CD-RISC score			
	Pre	Post	Difference	Effect size
Tiagabine (n=13)	48.2	71.0	22.8 *	1.06
Fluoxetine (n=25)	51.3	61.8	10.5 **	0.68
All sertraline (n=54) ^b	60.4	69.4	9.3 ***	0.67
All treatments (n=92)	58.0	67.6	11.6 ***	0.72

Response to treatment measure	Predictor variable	Odds ratio	95% confidence interval
Improvement (≥ 50% decrease in baseline DTS)	Gender	6.11	2.25-16.53
	Baseline resilience	1.04	1.01-1.07
Remission (post-Rx DTS score <18)	Gender	3.24	1.26-8.34
	Baseline resilience	1.04	1.01-1.07

TEPT - Trastorno de Estrés Posttraumático; DTS - Davidson Trauma Scale; CD-RISC - Connor-Davidson Resilience Scale. *P<0.01; **P<0.001; ***P<0.0001

Davidson: Int Clin Psychopharmacol, Volume 20(1), January 2005, 43-48

Parte 3

TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN DURANTE EL EMBARAZO, PARTO Y LACTANCIA

Son más seguros los nuevos antidepresivos?

Estudios Sobre el Uso de ISRS en los Trastornos Depresivos en la Mujer

- Se estima que un 50% de los embarazos en EUA son accidentales y que la mayoría sólo se documentan durante las primeras 6-8 semanas de gestación
- Las mujeres embarazadas se excluyen de los estudios farmacológicos
- Las publicaciones suelen proceder de revisiones de bases de datos o análisis de casos
- Hasta el 2002, sólo se habían publicado 74 análisis sobre el uso de antidepresivos en el periparto (n=4,903)

Yonkers KA. *TEN* 2002;4(5):60-62; Alshuler L. *J Clin Psychiatry* 2002;63 (Suppl):3-5; Hershaw SK. *Fam Perspect* 1998;39:24-25, 48

Descontinuación del Tratamiento Antidepresivo Durante la Gestación y Proporción de Recurrencias

Las mujeres embarazadas que descontinuaron su medicamento antidepresivo significativamente recayeron con más frecuencia que las mujeres que se mantuvieron en tratamiento

El Embarazo No Protege contra el Riesgo de Recurrencias en TDM

Cohen et al. *JAMA*. 2006;295:499-507

Categorización de los Medicamentos en Embarazadas - FDA

Todos los psicofármacos se difunden rápidamente a través de la placenta

Categoría	Definición
A	Estudios controlados demuestran ausencia de riesgo para el feto humano (ácido fólico, vitaminas prenatales)
B	Ausencia de riesgo para el feto humano, PERO sin estudios controlados (acetaminofén, naproxén)
C	Sin datos en humanos. Estudios en animales sugieren seguridad (antidepresivos, antipsicóticos, topiramato)
D	Existe un riesgo demostrado para el feto humano (diazepam, litio, carbamazepina, divalproato, paroxetina*)
X	Riesgo fetal demostrado que sobrepasa cualquier posible beneficio (metotrexato; misoprostol; quinina)

* Recientemente la FDA reclasificó a Paroxetina en Categoría D debido a defectos en paredes ventriculares y auriculares a una tasa dos veces mayor de la normal

Physicians Desk Reference, Montvale, NJ: Medical Economics Co, 2009

Antidepresivos en Embarazo y Riesgo de Malformaciones. Un Meta-Análisis de Estudios Prospectivos Comparativos

No se encontró asociación entre exposición durante el primer trimestre a los antidepresivos y un incremento en la tasa de malformaciones

Riesgos Relativos para Malformaciones

Medicación	RR (95%CI)	# Estudios	Pacientes
Fluoxetina	1.0	3	300
Nefazodona / Trazodona	1.0	1	147
Venlafaxina	1.0	1	125
Bupropión	1.0	1	99
TOTAL*	1.0	7	893

Los efectos no fueron heterogéneos ($I^2=2.04$, $p=0.92$); el funnel plot ($T=0.24$, $p=0.45$) no sugiere sesgo de publicación

* Incluye un análisis combinado de paroxetina, sertralina y fluvoxamina

Enarson & Enarson. *Pharmacopid Drug Safety* 2005;14:323-327

ISRS y Riesgo de Hipertensión Pulmonar Persistente en el Recién Nacido

Este estudio sugiere que puede haber un riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido de madres que tomaron ISRS después de las 20 semanas de gestación

Variable	Definite PPHN (N=377)	Matched Controls (N=836)	Crude Matched Odds Ratio (95% CI)	Adjusted Odds Ratio (95% CI)	P Value§
Maternal use of antidepressants					
Never during pregnancy	357 (94.7)	799 (95.6)	1.0	1.0	
Any time during pregnancy	20 (5.3)	37 (4.4)	1.3 (0.7-2.2)	1.4 (0.8-2.5)	0.30
SSRI	16 (4.2)	24 (2.9)	1.5 (0.8-2.6)	1.6 (0.8-3.2)	0.16
Other antidepressant	4 (1.1)	13 (1.6)	0.8 (0.3-1.4)	0.8 (0.2-2.7)	0.76
Maternal use of SSRIs					
Never during pregnancy	365 (95.3)	812 (97.1)	1.0	1.0	
Before wk 20	2 (0.5)	18 (2.2)	0.3 (0.1-1.1)	0.3 (0.1-1.2)	0.08
After wk 20§	18 (3.3)	6 (0.7)	5.1 (1.9-13.3)	6.1 (2.2-16.8)	0.001
Fluoxetine	3 (0.8)	4 (0.5)			
Sertraline	7 (1.9)	2 (0.2)			
Paroxetine	4 (1.1)	0			

CI = intervalo de confianza, SSRI = inhibidor selectivo de la captación de serotonina

§Odds ratios han sido ajustados para raza o grupo étnico de la madre, BMI pre-embarazo, diabetes, cigarrillos, alcohol y AINES

¶Todas las madres que usaron citalopram descontinuaron la medicación antes de la segunda mitad del embarazo

Chambers et al. *N Engl J Med* 2006;354:579-87

Síntomas Neonatales Luego de la Exposición a ISRS en Embarazadas con TDM

- Estudio retrospectivo basado en todos los nacimientos vivos en una población de British Columbia, Canada (N=119 547) entre 1998-2001.
- 14% de las madres recibieron diagnóstico de TDM y la incidencia de exposición a ISRS aumentó de 2.3% a 5% en el periodo de 39 meses.
- La edad gestacional y el bajo peso al nacer fueron significativamente menores en los niños de madres que recibieron el ISRS.
- Una proporción ascendente de dificultades respiratorias (13.9% vs 7.8%), ictericia (9.4% vs 7.5%), y trastornos de alimentación (3.9% vs 2.4%) se observaron más en niños de madres tratadas con ISRS.

Oberlander TF et al. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:898-906

ISRS en Mujeres Embarazadas e Incidencia de Síndrome de Abstinencia Neonatal

Casos reportados a la OMS & FDA

Antidepresivo	Casos Confirmados	Incidencia de IC/IC - 2 SD
Paroxetina	51 + 35	4.07/0.37
Fluoxetina	10 + 4	1.07/0.76
Sertralina	7 + 8	1.20/0.92
Citalopram	6 + 5	1.92/1.03
Total (-1*)	74 + 57	2.68/0.32

*Una paciente recibió concomitantemente paroxetina y fluoxetina (OMS)
IC, information component – indicador estadístico que identifica medicamentos asociados a eventos adversos más frecuentemente de lo esperado

Sanz J et al. Lancet 2005;365:482–87, Moss-Kolko et al. JAMA. 2005; 293:2372-238; Levinson-Castiel R et al. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;160:173-176, Koren G et al. CMAJ • MAY 24, 2005; 172 (11)

Pruebas Neurocomportamentales en Niños Expuestos a Antidepresivos In-Utero

Pruebas	ATCs (N=80)	Fluoxetina (N=55)	Controles (N=84)
Índice de Desarrollo Mental de Bayley	118 ± 17	117 ± 17	115 ± 14
Índice Cognoscitivo General de McCarthy	117 ± 10	114 ± 16	114 ± 13
Escala de Comprensión Verbal de Reynell	1.3 ± 0.8	1.2 ± 1.2	1.1 ± 0.9
Escala de Expresión de Lenguaje de Reynell	0.3 ± 0.9	-0.2 ± 1.0	0.1 ± 1.0

Los niños fueron evaluados entre los 16 y 86 meses de vida (promedio, 33 ± 14). Los valores de Bayley and McCarthy son típicos para la edad. El valor normal de ambas pruebas es de 100 ± 1 SD. El puntaje promedio para la edad en las escalas de Reynell es de 0 ± 1 (rango de posibles puntajes, -3 to +3)

Nulman et al. N Engl J Med. 1997;336:258-262.

Transferencia de Medicamentos a la Leche Materna

- Los ansiolíticos, antidepresivos y antipsicóticos aparecen en bajas concentraciones en la leche materna.
- Sin embargo, debido a su efecto sobre diferentes sistemas de neurotransmisión en el SNC en desarrollo, no es posible predecir los efectos a largo plazo sobre el neurodesarrollo.
- Entre los psicotrpicos con efectos significativos pero que pueden darse con precaución están: Litio (1/2 de la concentración plasmática en infantes).
- Psicotrpicos usualmente compatibles con lactancia: carbamazepina, metildopa, ácido valproico

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, Committee on Drugs. PEDIATRICS Vol. 108 No. 3 September 2001

Lactancia Durante el Tratamiento con ISRS

Porcentaje de las Dosis Maternas Ajustadas por Peso (Varios Estudios)	Magnitud de Síntomas Clínicos en Niños Amamantados por Madres Tratadas con ISRS
Sertralina: 0.4% - 1.0%	Tratamiento (N = 20) vs Control (N = 68)
Fluvoxamina: 0.5% - 1.6%	Peso: 6.6 kg vs 6.6 kg
Paroxetina: 0.1% - 4.3%	Síntomas totales: 5.9 vs 7.6
Fluoxetina/Norfl. 1.2% - 12.0%	Estornudos: 1.32 vs 1.71
Venlafaxina: 5.2% - 7.4%	Regurgitación: 1.20 vs 1.63
Citalopram: 0.7% - 9.0%	Bostezos: 0.95 vs 1.40
	Llanto fuerte: 0.90 vs 0.99
	↓ sueño: 0.75 vs 0.78
	Irritabilidad: 0.40 vs 0.46

El amamantamiento podría ser aconsejado en mujeres tratadas con ISRS??

Berle et al. J Clin Psychiatry 2004;65:1228-1234

Gradientes de Excreción de ISRS en la Leche Materna

Paroxetina (n=61 muestras de 11 mujeres)
Fluoxetina (n=173 muestras de 25 mujeres)
Sertralina (n= 45 muestras de 6 mujeres)

El gradiente de excreción entre la leche inicial y luego de 100 ml se incrementa considerablemente para sertralina y paroxetina

Stowe ZN, et al. Am J Psychiatry. 2000;157(2):185-189; Stowe ZN, et al. Am J Psychiatry. 1997;154(9):1255-1260; Cohen LS, Stowe ZN. Presented at: 13th Congress of the ECNP, Sep 9-13, 2000

Concentraciones de Fluoxetina y Norfluoxetina en Leche Materna (N=20)

Fluoxetina se detectó en 30% de los niños y norfluoxetina en 85% de ellos.

Las concentraciones pico en leche se detectaron a las 8 horas de la dosis materna y predijeron las concentraciones de norfluoxetina e el plasma de los niños

Correlación de valores estimados = .95, t = 6.7, DF = 5, p = .001 (fluoxetina) y = .92, t = 5.3, DF = 5, p = .003 (norfluoxetina).

Hendrick et al. Biol Psychiatry 2001; 50:775-82

Parte 4

TRATAMIENTO DE LA MUJER CON OTRAS CONDICIONES PSIQUIÁTRICAS

Diferencias Similares a las Observadas en TDM?

PFOL02005

Diferencias de Género en la Respuesta Clínica a Antipsicóticos en Pacientes con Esquizofrenia

Las mujeres tienen una respuesta clínica a los antipsicóticos significativamente mayor que los hombres e independiente de la cronicidad.

Las mujeres premenopáusicas responden significativamente mejor que las posmenopáusicas sugiriendo un efecto protector de los estrógenos

Episodio	Olanzapina Hombres	Olanzapina Mujeres	Haloperidol Hombres	Haloperidol Mujeres
First-Episode	55.4	62.2	48.8	50
Multiple-Episode	37.9	42.6	24.8	30.4

Pacientes hospitalizados (700 mujeres y 1295 hombres). Respondedor es Aquél con una Reducción de al Menos 40% en la BPRS Total.

P-values - logit model: Terapia (p<.001), Género (p=.023), Episodio (p<.001).

Goldstein et al. Psychiatry Research. 2002;110: 27-37

PFOL02005

Relación Entre Antipsicóticos y Nuevos Casos de Diabetes Según el Género - Un Estudio Retrospectivo

No se observó ninguna diferencia estadística en el caso de las mujeres, pero el desarrollo de DM en ellas puede ser difícil de detectar debido a la alta tasa de DM al inicio del tratamiento

Riesgo, por género, de desarrollo de diabetes mellitus ajustado a la edad en pacientes hospitalizados tomando antipsicóticos quienes recibieron una nueva prescripción de un medicamento hipoglucemiante (casos, n=181).

Exposure	Men (N=1140)			Women (N=489)		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
First-generation antipsychotics only	1			1		
Clozapine only ^a	2.32	1.04-6.13	.041	.92	.29-2.89	
Olanzapine only ^a	2.69	.93-4.7		.79	.29-2.15	
Quetiapine only ^a	3.89	1.54-9.81	.004	1.99	.6-6.56	
Risperidone only ^a	1.85	.81-4.21		.73	.23-2.35	
More than one second-generation antipsychotic ^b	3.72	1.61-8.57	.002	1.28	.46-3.58	

^a Los pacientes pudieron estar expuestos también a APG.
^b Simultáneamente dentro de la ventana de 45 días antes de una nueva prescripción de un hipoglucemiante

Clrome et al. Psychiatric Services 2004;55:1095-1013

PFOL02005

Diferencias de Género en la Prevalencia de Hiperprolactinemia y Valores Promedios de Prolactinemia

Prevalencia puntual de hiperprolactinemia en pacientes tratados con risperidona o APG

*p-value=.001

Parámetro	Mujeres	Hombres
Prevalencia de Hiperprolactinemia (%)	~85	~70
Prolactina Promedio (ng/ml)	~75	~45

1 Hiperprolactinemia se definió como un valor promedio por encima del límite normal (18.77 ng/ml para hombres y 24.20 ng/ml para mujeres).

Kimon et al. Psychoneuroendocrinology 2003;28(Suppl. 2): 55-68

PFOL02005

Antipsychotics' Dose and Prolactin Gender Differences in Patients With Schizophrenia

The median adjusted daily dose of antipsychotic drugs was two-fold higher in male compared with female patients.

Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia was more frequent and occurred at a lower daily dose of antipsychotics in women

Prolactin (PRL) levels related to daily reference dose in 21 men (●) and 25 women (○) on long-term treatment with antipsychotics. Reference value of PR for men (dashed line) and for women (solid line)

Mekerson et al. Br J Clin Pharmacol 2001;51:317-324

PFOL02005

Densidad Ósea y Dosis del Antipsicótico Hiperprolactinizante

El nivel de estradiol promedio es significativamente menor en mujeres hiperprolactinémicas que en aquellas con valores normales de prolactina.

Existe una correlación significativa entre la dosis del antipsicótico hiperprolactinémico y la densidad ósea lumbar

n = 55
r=0.5, p=0.01

MEANEY: Br J Psychiatry 2004;184:593-598

PFOL02005

Cáncer de Seno Asociado al Uso de APG - Análisis Retrospectivo (n=52.819)

Pharmacologic Class	Breast Cancer Cases, No.	Follow-up, Person-years	Crude Incidence Rate, $\times 10^{-3}$ Person-years	Adjusted Hazard Ratio (95% CI) [†]
Phenothiazines [‡]	508	89 916	5.65	1.19 (1.08-1.32)
Thioxanthenes [§]	100	18 071	5.53	1.14 (0.94-1.40)
Butyrophenones	240	46 269	5.19	1.05 (0.92-1.21)

[†] Hazard Ratios ajustados y obtenidos de un modelo de riesgo de desarrollo de cáncer de seno proporcional multivariable

[‡] Incluye maleato de acetfenazina, tioridazina, flufenazina, mesoridazina, perfenazina, promazina, tioridazina y trifluoperazina

[§] Incluye clorpromaxo y tiotixeno

^{||} Incluye haloperidol

➤ En general, el uso de antipsicóticos se asoció a un incremento del 16% en el riesgo de cáncer de seno (HR ajustado, 1.16; 95% CI, 1.07-1.26), y en relación a la dosis

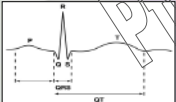
Wang. Arch Gen Psychiatry 2002;59:1147-1154

Relevancia del Género en la Prolongación del QTc. Un Problema Resuelto?

➤ “La prolongación del QTc es la diferencia de género de mayor importancia clínica” (♀ vs ♂ = 3:1) (Drici & Clement, 2001; Gandhi et al, 2004)

➤ La expresión de canales iónicos es regulada por los esteroides sexuales. Los estrógenos facilitan la prolongación del QTc mientras los andrógenos lo acortan. Las mujeres tienen una ‘reserva de repolarización’ reducida

➤ $QTc = QT / (R-R)^{1/2}$ [Bazett formula]. Normal: < 450 msec for ♀



Gandhi et al. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2004; 44:499-525; Moss AJ. Am J Cardiol. 1993;71(6):218-226; Welch R, et al. J Psychiatry Neurosci. 2009;22(2):154-160; Havertkamp W, et al. European Heart J. 2000; Police Conference: Drici & Clement. Drug Safety 2001; 24 (8): 575-585

Medicamento Con Potencial de Prolongación del Intervalo QTc con Evidencia Sustancial de Diferencia de Género

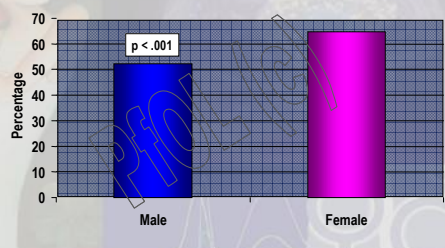
Clases de Medicamentos	Prolongación del QTc	♀ > ♂
Antibióticos/antivirales	eritromicina	SI
	quinina, cloroquina, sparfloxacina	
	ketoconazol, claritromicina	
Antidepresivos	amitriptilina, desipramina, imipramina	
	citalopram, doxepina, litio, venlafaxina	
	Antipsicóticos	clorpromazina, pimozide
Antihistamínicos	tioridazina, sertindol*, trifluoperazina, ziprasidona, quetiapina, haloperidol	
	Antihistamínicos	astemizol, difenhidramina, terfenadina
Otros	cisaprida, felbamato, sumatriptán, metadona	SI

*recientemente relanzado en Europa (Estonia)

Havertkamp W, et al. European Heart J. 2000. Police Conference: Drici & Clement. Drug Safety 2001; 24 (8): 575-585

Concomitant Use of Antipsychotics and at Least 1 QTc Prolongator by Gender

Compared with men, women were significantly more likely to be prescribed a QTc prolongator, and had the drugs supplied for more days per year



Percentage

Male Female

Total sample=1,938

p < .001

Hays Ascher-Svanum et al. Outpatient pharmacy claims from a privately insured population USA, 2001

Esquizofrenia en Mujeres: Eventos Reproductivos y Consideraciones de Tratamiento

➤ Antipsicóticos en general: sin riesgos de aborto espontáneo, mortinatos o malformaciones mayores.

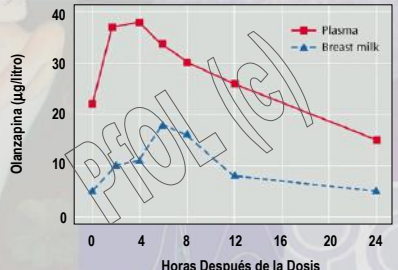
➤ Pero, fetos de mujeres tratadas con haloperidol tienen un mayor riesgo de prematuridad y bajo peso al nacer que los controles (p<.006).

➤ No existen suficientes datos sobre otros APG para emitir conclusiones (McKenna, 2005)

Freeman & Gelenberg. Acta Psychiatr Scand 2005; 112:89-96; Goldstein DJ et al. J Clin Psychopharmacol 2000;20:389-403; Diav-Cotiru et al. J Clin Psychiatry 2005;66:317-322; McKenna et al. J Clin Psychiatry 2005;66:444-449

Transferencia de Olanzapina a la Leche Materna

Los valores plasmáticos en los niños se mantuvieron por debajo del límite de detección sin eventos adversos observables



Olanzapina (µg/litro)

Plasma Breast milk

Horas Después de la Dosis

Gardiner. Am J Psychiatry 2003;160:1428-1431

Bipolar Disorder in Women: Reproductive Events and Treatment Considerations

There are sex differences in the presentation of bipolar disorders. Women experience more:

- depressive episodes
- rapid cycling course (associated with antidepressant use and different to men) (Altshuler, 1995)
- mixed episodes
- medical and psychiatric comorbidity
- later age of onset
- Episodes precipitated by stressful life events or menstrual cycle

Freeman & Gelenberg. Acta Psychiatr Scand 2005;112:88-96; Altshuler LL et al. Am J Psychiatry 1995;152:1130-1138

Respuesta & Riesgos de Hipotiroidismo con Litio en Mujeres con Trastorno Bipolar

Algunos autores sugieren una mejor respuesta al Litio en mujeres con TB, pero en general no se ha demostrado una diferencia de genero en la respuesta a los estabilizadores del animo

Debe considerarse un tamizaje tiroideo antes de iniciar tratamiento con litio en mujeres perimenopausicas

Freeman & Gelenberg. Acta Psychiatr Scand 2005;112:88-96; Johnston & Eagles. Br J Psychiatry 1999;175:336-339

Uso del Litio Durante el Embarazo

- Anomalia de Ebstein → Riesgo 10 a 20 veces mayor que en la población general según una revisión (Cohen, 1998). Malformaciones mayores → litio = controles (2 estudios prospectivos) (Jacobson 1992; Kallen, 1983). **Ultrasonido de 2o Nivel y ecocardiografía fetal son recomendables**
- ↑ tasa de filtración glomerular (TFG) requiere ↑ dosis con progreso del embarazo
- Parto: ↓↓ en la TFG (↑ riesgo de toxicidad)

Freeman & Gelenberg. Acta Psychiatr Scand 2005;112:88-96; Viguiera et al. Bipolar Disord 2001;3:245-252; Henry G. J Psychiatry Neurosci 2002;27:104-107; Cohen LS & Rosenbaum JF. J Clin Psychiatry 1998;59:15-28; Jacobson et al. Lancet 1992;338:530-533; Kallen B & Tandberg A. Acta Psychiatr Scand 1983;69:134-139.

Uso de Anticonvulsivantes Durante el Embarazo

Factores de riesgo para DTN:

- DTN en embarazos previos
- DM tipo I
- Deficiencias nutricionales
- Sobrepeso antes del embarazo
- Deficiencia de folato (suplementar con 0.4 - 4 mg/día)

Defectos del Tubo Neural (DTN) & otras malformaciones

- Valproato: ~1%-5% [total malformaciones= 6.7%-17.4%]
- Carbamazepina: ~0.5%-1% [total = 4.5%; 2.4% con oxcarbamazepina]
- Lamotrigina: malformaciones totales = 1%-2.9% (paladar hendido)
↓ niveles de folato fetal en ratas [total 2%-7.7%]

Freeman & Gelenberg. Acta Psychiatr Scand 2005;112:88-96; 53 Yerby MS. Neurology 2003;61 (suppl 2):S23-S26; Viguiera AC & Cohen LS. Psychopharmacol Bull 1998;34:339-346; Burt & Raason. Biol Psychiatry 2004;6:2-13; Meador KJ et al. Neurology 2006;67:407-412; Tatum WO. Exp Rev Neurotherapeutics 2006; 6:1077-1086

Estabilizadores del Ánimo y Lactancia

Concentración láctea / niveles maternos

- Valproato = 0.9%-2.3% (↑ riesgo de hepatotoxicidad)
- Lamotrigina = hasta 30%
- Litio = 24%-72%. Toxicidad en lactantes → letargia, cambios en el ECG, cianosis)
- Carbamazepina = 7%-95% (riesgo de hepatotoxicidad)

Freeman & Gelenberg. Acta Psychiatr Scand 2005;112:88-96; 53 Yerby MS. Neurology 2003;61 (suppl 2):S23-S26; Viguiera AC & Cohen LS. Psychopharmacol Bull 1998;34:339-346; Burt & Raason. Biol Psychiatry 2004;6:2-13


Efficacy of Bupropion SR for Smoking Cessation in Previously-Depressed Smokers

One Year Follow-up - Confirmed Abstinence Rates (Point-Prevalence)

On average, women gain nearly 8 % pounds after quitting smoking (men, about 6 pounds).

If the quit date occurs just prior to the luteal phase, nicotine withdrawal may be more intense and distressing


Smith SS et al. Nicotine & Tobacco Research 2003;5: 99-109



En Resumen... (1)

- ♀ vs ♂ = Participación similar en estudios clínicos
- Posología diferente ♀ vs ♂ → NO requerida
- Reducción en las tasas de suicidio con antidepresivos ♀ vs ♂ = 2:1
- ♀ vs ♂ → interacción 5-HT y estradiol podría explicar en parte: > tasas de prevalencia de TD y > respuesta a los ISRS


PFOL02005



En Resumen... (2)

- La > respuesta a ISRS en ♀ vs ♂ suele desaparecer después de los 40-50 años
- La TRH podría ↑ la respuesta de los ISRS en mujeres peri y posmenopáusicas
- ♀ vs ♂ → > respuesta a los ISRS en trastorno de pánico y de estrés posttraumático


PFOL02005



En Resumen... (3)

- ♀ vs ♂ = similar respuesta con estabilizadores del ánimo en TB
- ♀ vs ♂ → > respuesta en esquizofrenia a ASG (mediación 5-HT?)
- Pero, ♀ vs ♂ = > riesgo de hiperprolactinemia (dosis-dependientes) y QTc

PFOL02005



En Resumen... (y 4)

- Evitar discontinuación de terapia antidepresiva en embarazo
- Considerar riesgo de abstinencia e hipertensión neonatal en pacientes tratadas con ISRS en el 3er trimestre
- Las mujeres tratadas con Litio requieren monitoreo estrecho de función tiroidea
- Litio y anticonvulsivantes en TB = segunda opción en gestantes y uso contraindicado en lactancia
- Antipsicóticos = seguros en embarazo, faltan datos en lactancia

PFOL02005