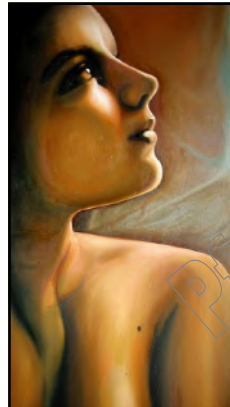




Evaluación de las Potenciales Diferencias de Género en el Tratamiento Farmacológico de los Trastornos Bipolares

Jorge M Tamayo, MD, BMSS

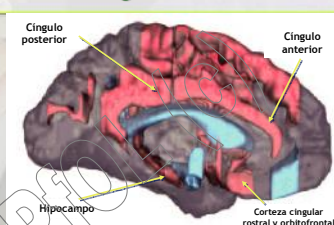
PFOL02003



“Los estudios y artículos de pacientes con trastorno bipolar rara vez discuten las diferencias de género y los problemas específicos a las mujeres con esa condición” (Liebenluft, 1996)

“Necesitamos con urgencia más estudios en áreas que permitan ofrecer un cuidado apropiado a la mujer con trastorno bipolar” (Freeman & Gelenberg, 2005)

PFOL02003



Diferencias de Género en el Tamaño de Varias Regiones Cerebrales

RNA 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.

Cingulo posterior, Cingulo anterior, Hipocampo, Corteza cingular rostral y orbitofrontal

Estructuras que son más grandes en el cerebro femenino respecto al tamaño total del cerebro (rojo)
Estructuras que son más grandes en el cerebro masculino respecto al tamaño total del cerebro (azul)

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

PFOL02003

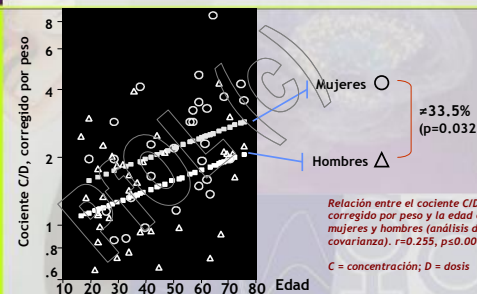


Relevancia de las Diferencias Farmacocinéticas Relacionadas con Género

- CYP1A2 = factor farmacocinético de género más importante a tener en cuenta.
- Factores fisiológicos a considerar (♀ vs ♂):
 - Mayor porcentaje de grasa corporal (antipsicóticos de depósito)
 - 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; Malbohm et al. Clin Pharmacokinet 2002; 41 (5): 329-342; Gandhi et al. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2004; 44:499-523

PFOL02003



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

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

Datos de CATIE: Los hombres eliminan olanzapina 38% más rápido que las mujeres (p < .0001). Fumadores eliminan olanzapina 55% más rápido que los NO fumadores (p < .0001).

Cociente C/D, corregido por peso

Edad

Mujeres ○

Hombres △


≈33.5% (p=0.032)

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

Gex-Fabry M et al. Ther Drug Monit 2003; 25:46-53; Bigos KL et al. J Clin Pharmacol 2008 48: 157-165

PFOL02003



El Reto de Tratar a las Mujeres con Trastornos Bipolares (1)

Respuesta a eutimizantes ♀ = ♂, pero:

- Preponderancia de episodios depresivos (menos alternativas terapéuticas y diagnóstico inadecuado de trastorno unipolar)
- Episodios mixtos (pobre respuesta al litio)
- Ciclado rápido (predictor de pobre respuesta para muchos eutimizantes)
- Mayores efectos adversos con litio (↑ peso, hipotiroidismo)

Freeman & Gelenberg. Acta Psychiatr Scand 2005;112:88-96; Altshuler LL et al. Am J Psychiatry 1995;152:1130-1138; Liebenluft E. Am J Psychiatry 1996; 153:163-173; Soares NS, Taylor V. J Clin Psychiatry 2007; 68(Suppl 9):16-21

PFOL02003

El Reto de Tratar a las Mujeres con Trastornos Bipolares (2)

- Mayor comorbilidad con abuso/dep. al alcohol (7.4:2.8), hipotiroidismo (2:1), migraña (4:3)
- Posible impacto de los ritmos infradianos (menstruales) en el curso de la enfermedad
- Eficacia del control natal con anticonceptivos (CBZ induce metabolismo de AC y éstos ↓ NP de lamotrigina)
- Riesgos reproductivos por la condición y los medicamentos para su tratamiento (teratogénesis)
- Riesgo de depresión y psicosis posparto (lactancia)

Freeman & Gelenberg. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:89-96; Shi D. *JAMMA*. 2004;59:91-100; Burt VK, Rasgon N. *Bipolar Disord* 2004; 6: 2-13

Ciclo Menstrual y Perimenopausia en Mujeres con Trastornos Bipolares

Impacto del Ciclo Menstrual en las Mujeres con TB

- Estudio retrospectivo: 66% con alteraciones emocionales frecuentes durante la fase luteal.¹
- síndrome depresivo premenstrual = 25%.²
- Incidencia ↑ de intentos suicidas en fase premenstrual.³⁻⁷
- Reporte de casos: adición de esteroides exógenos pueden ayudar a estabilizar el ánimo.⁸
- Sin embargo: Los estudios prospectivos suelen mostrar una falta de asociación.⁹⁻¹¹

1. Biehar MC et al. *Psychopharmacol Bull* 1986;34:239-243; 2. Roy-Byrne PP et al. *Psychiatry Res* 1986;17:77-85; 3. Endo et al. 1970; 4. Luggin et al. 1964; 5. Abramowitz et al. 1982; 6. Jacobs and Charney. 1979; 7. Wehr et al. 1989; 8. Liebenluft E. *Am J Psychiatry* 1996; 153:163-173; 9. Rasgon N et al. *Bipolar Disord* 2003;5:48-52; 10. Wehr TA. *Applications for the Outpatient Practitioner*. 1990:40-426; 11. Diamond SB et al. *Compr Psychiatry* 1976; 17:541-548

Impacto del Ciclo Menstrual en la Farmacología de los Eutimizantes

- NO relación entre el ciclo menstrual y absorción de medicamentos.
- Distribución de los medicamentos durante el ciclo menstrual SIN mayores cambios y SIN consecuencias clínicas.
- NO diferencias de género en la unión de fármacos a proteínas (albúmina, lipoproteínas o α1-glicoproteína ácida).
- Fluctuaciones hormonales NO afectan la actividad de la CYP1A2, 2D6 o 3A.

Kashuba AM, Nafziger AN. *Clin Pharmacokinet* 1990; 34: 203-210; Hukkanen J et al. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;77:159-69

Efectos de los Neuroesteroides en los Sistemas GABAérgico y Glutamatérgico

Alopregnanolona tiene propiedades ansiolíticas y anticonvulsivantes al estimular el complejo GABA-A y permitir una mayor entrada de cloro con una potencia hasta 20 veces superior a la de las benzodiazepinas.

	GABA	Glutamato
Estradiol	-	-/+
Progesterona	+	0
Pregnanolona-5	0	-
Alopregnanolona*	+	0
Alopregnanolona-5	0	-

*3α-hidroxi-5α-pregnan-20-ona

Leibenluft et al. *Biol Psychiatry* 1989 15:46:577-80; Hakak Y, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:4746-4751; Anthony M. Berg. *MJ Women's Health Gender-Based Med* 2002;11:616-627

Efectos de los Eutimizantes en los Sistemas GABA y Glutamato

	Glutamato	GABA
Litio	↓*	
Valproato	↓	↑
Carbamazepina	↓	
Lamotrigina	↓	
Clozapina/Olanzapina	↓	↑
Otros AP de SG	↓	

* administración prolongada

Tamayo JM et al. *Actas Esp Psiquiatr* 2004;(Supl. 1):16-34

Impacto de la Perimenopausia en Mujeres con TB

- Diagnósticos nuevos de TB en la 5a década es mayor en mujeres.¹
- 20% (n=56) = empeoramiento.²
- Las mujeres que no usan TRH suelen reportar mayor empeoramiento del ánimo (n=50).³
- 30% → patrón de ciclado continuo (n=256).⁴
- Otros autores no observaron cambios.⁵

1. Liebenthal E. Am J Psychiatry 1996;153:163-173; 2. Blehar MC et al. Psychopharmacology Bull. 1998;34:239-243; 3. Freeman MP et al. J Clin Psychiatry 2002;63:284-297; 4. Kukopoulos A et al. Pharmacopsychiatr Neuropsychopharmacol. 1980;13:156-167; 5. Wehr TA et al. Am J Psychiatry 1988;145:179-84

Ciclado Rápido en Mujeres con Trastornos Bipolares

Tasas y Riesgo de Ciclado Rápido en Hombres y Mujeres con Trastorno Bipolar

Estudio	Razón (MH)	% Pacientes con Ciclado Rápido
Dunner 1977 (n=306)	2.39	~15%
Alajalinas 1980 (n=434)	1.63	~15%
Coppen 1982 (n=51)	2.17	~30%
Joffe 1988 (n=42)	0.39	~25%
Narabayashi 1988 (n=195)	4.53	~20%
Corneil 1992 (n=20)	2.14	~10%
Lith 1993 (n=99)	1.71	~35%
Bauer 1994 (n=239)	1.56	~40%
Maj 1994 (n=111)	1.46	~35%
Tondo 1998 (n=335)	1.47	~15%
TOTAL (n=2057)	1.79	~25%

Tondo L, Balesarini RJ. Am J Psychiatry 1999; 155: 1424-1426

Ciclado Rápido en Mujeres. Teorías Sobre las Diferencias de Género

- Datos indirectos → fluctuaciones hormonales y ritmos circadianos pueden afectar la frecuencia de los episodios afectivos.^{1,2}
- Hipotiroidismo o anticuerpos antitiroideos NO son diferentes en pacientes con ciclado rápido.^{1,2}
- > uso de antidepresivos (+ episodios depresivos; > % de TB II).^{1,2}
- Estudio retrospectivo (n=129; 55% mujeres) - Tasas de ciclado rápido [♀ vs. ♂]:⁴
 - 77% vs. 36% en expuestos a ADs
 - 41% vs. 42% en NO expuestos a ADs

1. Liebenthal E. Am J Psychiatry 1996; 153:163-173; 2. Liebenthal E. J Clin Psychiatry 1997; 58(Suppl. 15): 5-11; 3. Yildiz A & Sachs GS. J Clin Psychiatry 2003; 64:914-8

Estudio STEP-BD: Uso de Antidepresivos en Pacientes con Depresión Bipolar

Cerca del 90% de los pacientes en tratamiento con litio o un anticonvulsivante. Sólo 3.8% recibieron un ASG. Sólo un 9.6% recibieron un ASG + otro estabilizante

STEP-BD = Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorders

Categoría	Con antidepresivo (n=179)	Sin antidepresivo (n=187)
Recuperado	~25%	~24%
Cambio a manía	~18%	~11%

ADs = principalmente paroxetina y bupropion

Sachs GS et al. N Engl J Med 2007;356

Estudio BIDAS: Cambios en el CGI-Severity para Depresión y Manía en Pacientes Bipolares Eutímicos

No se observaron diferencias de género en las respuestas a ambos tipos de tratamiento

OFC = Olanzapina + fluoxetina (n=57)

Oiz = olanzapina (n=57)

CGI = Clinical Global Impression

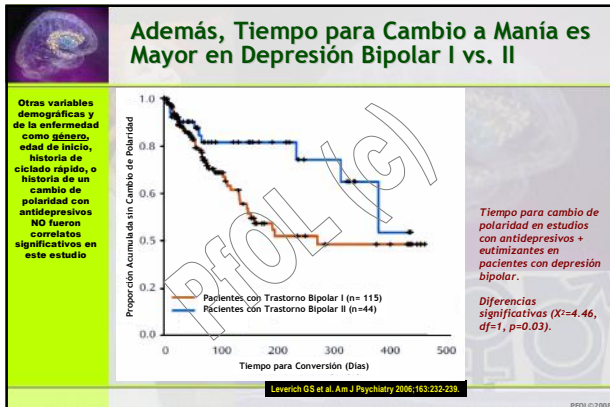
93% de los pacientes con TB I

MMARM Cambio desde el Inicio

Semanas

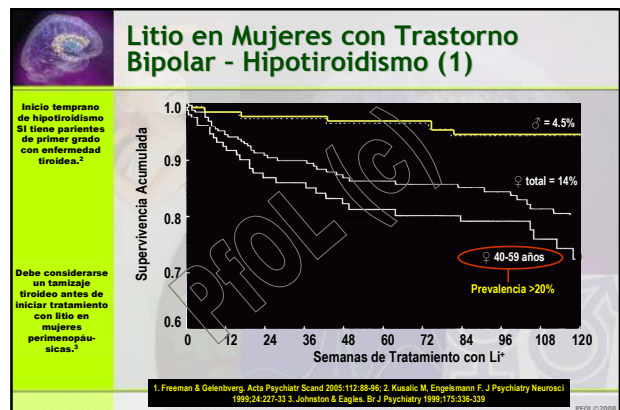
* p < .01, ** p < .001

Tamayo JM et al. J Clin Psychopharmacol 2008. In press



Eutimizantes en Mujeres con Trastornos Bipolares

- ### Litio en Mujeres con Trastorno Bipolar - Eficacia y NP
- Efectos antidepresivos: ♀ < ♂; efectos antimaniacos: ♀ > ♂.¹
 - NO replicado en revisión reciente (65.6% [N= 1043] en mujeres vs. 61.0% [N=505] en hombres).²
 - Varios reportes de mujeres con variación de niveles plasmáticos con los ciclos menstruales.^{3,4}
 - Sin embargo, esto podría deberse a alteraciones en la motilidad gástrica o la retención de agua.⁵
 - Estudio prospectivo: SIN interferencias del ciclo menstrual o los anticonceptivos en los niveles plasmáticos.⁶
1. Rybakowski J et al. Int Pharmacopsychiatry 1988; 19:86-90. 2. Vigoren AC et al. Am J Psychiatry 2000; 157:1509-1511. 3. Kakkoulou A et al. J Affect Disord 1995; 8:159-166. 4. Conrad CD, Hamilton JA. J Am Acad Child Psychiatry 1986; 26:932-935. 5. Yonkers KA et al. Am J Psychiatry 1992; 149:587-595. 6. Chamberlain S et al. Am J Psychiatry 1990; 147:907-909



Litio en Mujeres con Trastorno Bipolar - Hipotiroidismo (2)

En este estudio la ganancia de peso fue el único predictor de hipotiroidismo

Efecto secundario	N (%) de pacientes		
	Mujer n = 38	Hombre n = 22	Total n = 60
Poliuria - polidipsia	24 (63)	12 (54)	36 (60)
Temblor	10 (26)	12 (54)*	22 (37)
↑ peso (≥ 5 kg) - 1 año	18 (47)*	4 (18)	22 (37)
Enfermedades tiroideas			
Hipotiroidismo	14 (37)*	2 (9)	16 (27)
Bocio	8 (21)	1 (4.5)	9 (15)
Efectos dermatológicos			
Acné (inicio o empeora/)	5 (13)	2 (9)	7 (11.7)
Psoriasis	1 (2.6)	0	1 (1.7)
Efectos gastrointestinales	1 (2.6)	1 (4.5)	2 (3.3)
Efectos cognoscitivos	2 (5.2)	0	2 (3.3)

*Fisher's exact test, $p < 0.05$.

Henry C. J Psychiatry Neurosci 2002;27:104-7

- ### Valproato en Mujeres con Trastorno Bipolar - SOPQ
- Síndrome de Ovario Poliquístico: común en mujeres en edad reproductiva (4-6%).¹
 - Causa más importante de infertilidad anovulatoria e hirsutismo.²⁻⁴
 - Se caracteriza por ↑ de andrógenos y razón LH/FSH ↑.^{4,5}
 - Se asocia a:^{1,4,5}
 - resistencia a la insulina y diabetes tipo II
 - hiperlipidemia y enfermedad cardiovascular
 - cáncer endometrial
1. Bauer J et al. Epilepsy Res. 2000;41:163-167. 2. Dunali A, et al. Annu Rev Med. 2001;52:401-419. 3. Franks S. N Engl J Med. 1995;333:952-959. 4. The Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Human Reprod 2003;18:41-47. 5. Hojari JI et al. N Engl J Med 1993; 329: 1383-1388

Valproato en Mujeres con Trastorno Bipolar - Alteraciones Menstruales

- Valproato > Carbamazepina y Lamotrigina → irregularidad menstrual = SOPQ ??!
- Prevalencia en estudio abierto:²
 - TB: litio (n=15) = 0; valproato (n=15) = 20%
 - Epilepsia: valproato (n=15) = 47% → LH/FSH ↑ + hiperandrogenismo
- Otro estudio abierto en TB:³
 - valproato (47%, n=17) → 41% tenían criterios de SOPQ
 - otro eutimizante (13%, n=15); grupo control (0%, n=22)
- Estudio reciente en TB:⁴
 - 65% (n=80) → 38% x valproato (p = 0.04). SOPQ: 6% valproato vs. 0% otros eutimizantes (p = 0.20).

1. Igarashi J et al. N Engl J Med 1993; 329: 1333-1336. 2. Akdeniz F et al. Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 2003;27:115-121. 3. O'Donovan C et al. J Clin Psychiatry 2002;63:322-330. 4. Raason NL et al. Bipolar Disorders 2005;7:246-259

SOPQ en Mujeres con Trastorno Bipolar (Subanálisis del STEP-BD)

Mujeres entre 18-45 años (n=230) con trastorno bipolar tomando uno o más eutimizantes por ≥ 3 meses

➤ Una edad temprana con el primer uso de valproato es un factor de riesgo (p=0.03). Mediana: 23 años vs. 31 años

Jeffie H et al. Biol Psychiatry 2006;59:1078-86

Obesidad en Trastorno Bipolar

Cambio en peso luego de 4 semanas (Seúl, Corea)³

	N=179 (%)	↑ o ↓ peso (kg, prom±S.D.)	P-value*
Litio	13 (7.3)	2.2±2.9	0.533
Valproato	9 (5.0)	0.5±2.1	0.018
Olanzapina	6 (3.4)	1.6±3.5	0.591
Olanzapina + Valproato	32 (17.9)	3.8±2.9	0.015
Olanzapina + Litio	15 (8.4)	3.3±3.1	0.581
Risperidona + Litio	22 (12.3)	3.1±2.7	0.660
Risperidona + Valproato	16 (8.9)	2.5±3.0	0.753
Haloperidol + Litio	14 (7.8)	2.0±3.1	0.199

* P-value basado en el cambio en peso de cada medicación versus todas las otras combinadas
Los autores no encontraron diferencias significativas en relación al género

1. Elmisle JL et al. J Clin Psychiatry 2009;61:179-184. 2. Naitoa Y et al. Psychiatry Serv 2002;53:842-847. 3. Kim B et al. Journal of Affective Disorders 105 (2008) 45-52

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

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	2.52	1.04-6.13	.041	.92	.29-2.89	
Olanzapine only ^a	2.09	.93-4.7		.79	.28-2.15	
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 ^{a,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

Citrome et al. Psychiatric Services 2004;55:1006-1013

Diferencias de Género en la Prevalencia de Hiperprolactinemia y Valores Promedios de Prolactinemas¹

*p-value=.001

Prevalencia puntual de hiperprolactinemia en pacientes con esquizofrenia tratados con risperidona o APG.

Otro estudio demostró que amisulprida también produce mayores niveles de prolactina en mujeres que en hombres.²

† 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).

1. Kinnon et al. Psychoneuroendocrinology 2003;28(Suppl. 2):55-68. 2. Grunler G et al. Biological Psychiatry 1999;45:89-97

Densidad Ósea y Dosis del Antipsicótico Hiperprolactinizante¹

El nivel de estradiol promedio es significativamente menor en mujeres hiperprolactinémicas.

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

Valproato y carbamazepina afectan la densidad ósea²

1. Meaney BJ J Psychiatry 2004;194:502-508. 2. Pack AM et al. Ann Neurol 2005;57:252-257

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 acetofenazina, clorpromazina, flufenazina, mesoridazina, perfenazina, promazina, tioridazina y trifluoperazina.
[§] Incluye clorprotixeno y tioxixeno.
^{||} Incluye haloperidol.

➤ En general, el uso de antipsicóticos hiperprolactinémicos 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).^{1,2}

➤ La expresión de canales iónicos es regulada por los esteroides sexuales. Los estrógenos facilitan la prolongación del QTc. Las mujeres tienen una ‘reserva de repolarización’ reducida.^{3,4,5}

➤ Prolongación del QTc >500 msec se asocia con aumento en el riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita.⁶



1. Drici & Clement. Drug Safety 2001; 24 (8): 575-585; 2. Gandhi et al. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2004; 44:499-523; 3. Moss AJ. Am J Cardiol. 1993;72(2):220-222; 4. Welch R, et al. J Psychiatry Neurosci. 2000;25(2):154-166; 5. Haverkamp W, et al. European Heart J. 2000. Police Conference

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

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

* relanzado en Europa

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

Eutimizante Ideal para el Manejo del Trastorno Bipolar en Mujeres

➤ Eficaz en:

- cicladores rápidos (ASG, valproato, lamotrigina)
- episodios depresivos (quetiapina, olanzapina, lamotrigina?)

➤ Bajo riesgo de:

- obesidad (lamotrigina, ziprasidona, aripiprazol)
- hipotiroidismo (ASG)
- hiperprolactinemia (litio, anticonvulsantes, ASG exc. risperidona o amisulprida)
- teratogénesis (ASG)
- interacción con AC (litio, ASG)

Evaluación Clínica de Mujeres en Tratamiento para TB

Examen físico regular enfocado en el sistema nervioso:

- Medición regular de peso
- hemograma, electrolitos, función renal y tiroidea (con litio),
- Función hepática (anticonvulsantes),
- Glucosa, lípidos, EKG de base (ASG).
- Medición periódica de niveles terapéuticos (carbamazepina, valproato y litio).

St D. JAWMA. 2004;58:91-100