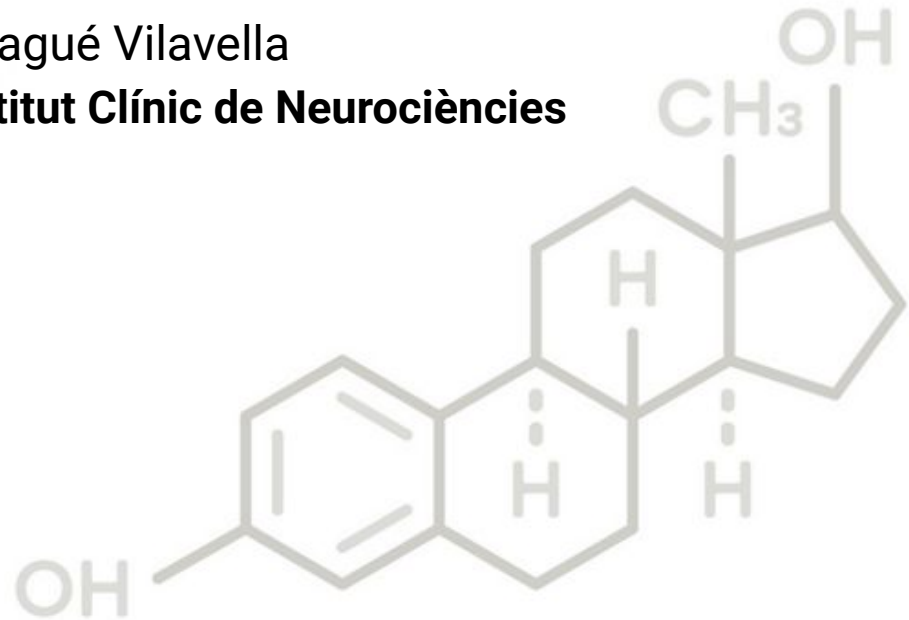


# Hormones de l'eix hipotàlem-hipofisari-gonadal en dones amb un primer episodi psicòtic sense tractament psicofarmacològic i en controls

Maria Teresa Pons Cabrera - Maria Sagué Vilavella

**Servei de Psiquiatria i Psicologia - Institut Clínic de Neurociències**

**Hospital Clínic de Barcelona**



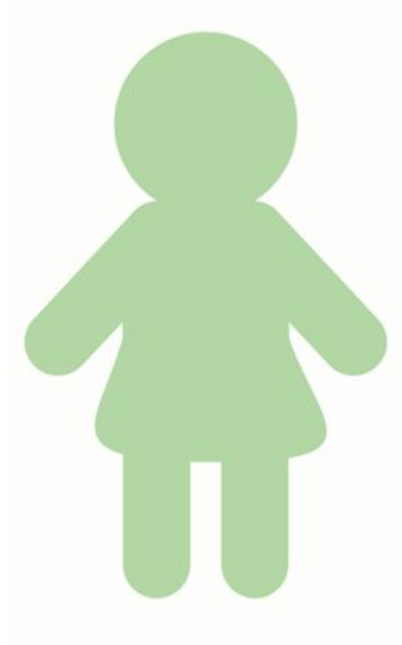
**I Jornada del Grup de Treball en Psiconeuroendocrinologia (PNECAT)**

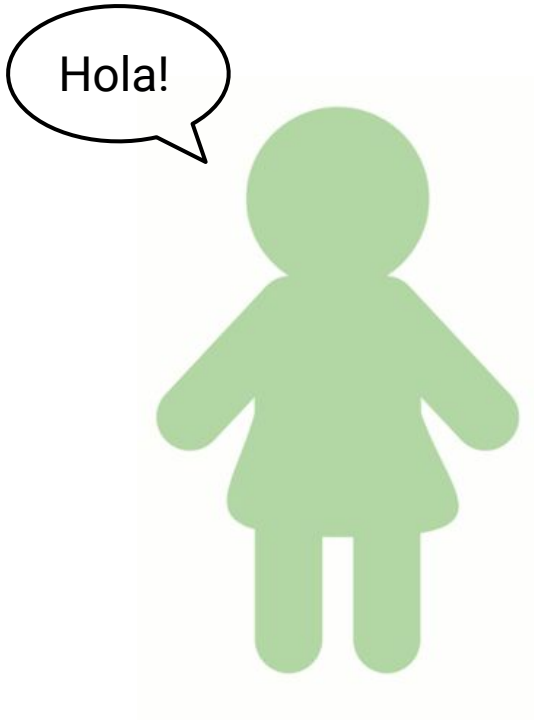
**Societat Catalana de Psiquiatria i Salut Mental**

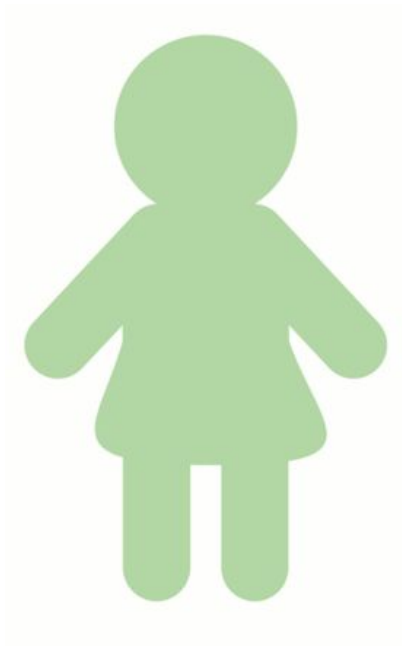
**Divendres, 21 de febrer de 2020**



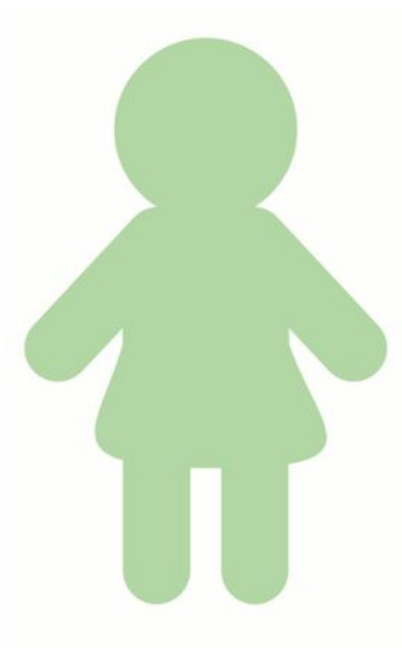




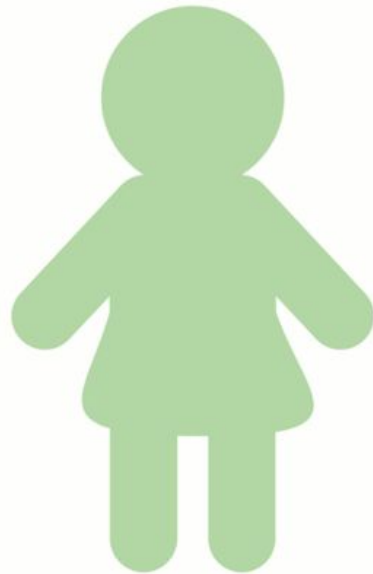




Trastorn psicòtic



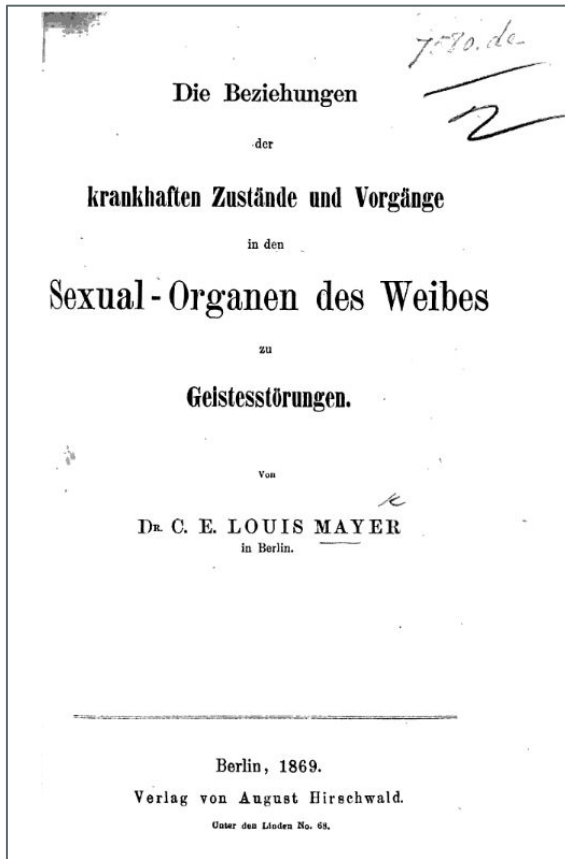
Trastorn psicòtic  
Alteracions menstruals



Trastorn psicòtic  
Alteracions menstruals

-💡- *Antipsicòtics...?*





← “Les connexions entre les pathologies dels òrgans sexuals femenins i els trastorns mentals” (Mayer, 1869)



E. Kretschmer (1888-1964)



E. Kraepelin (1856-1926)

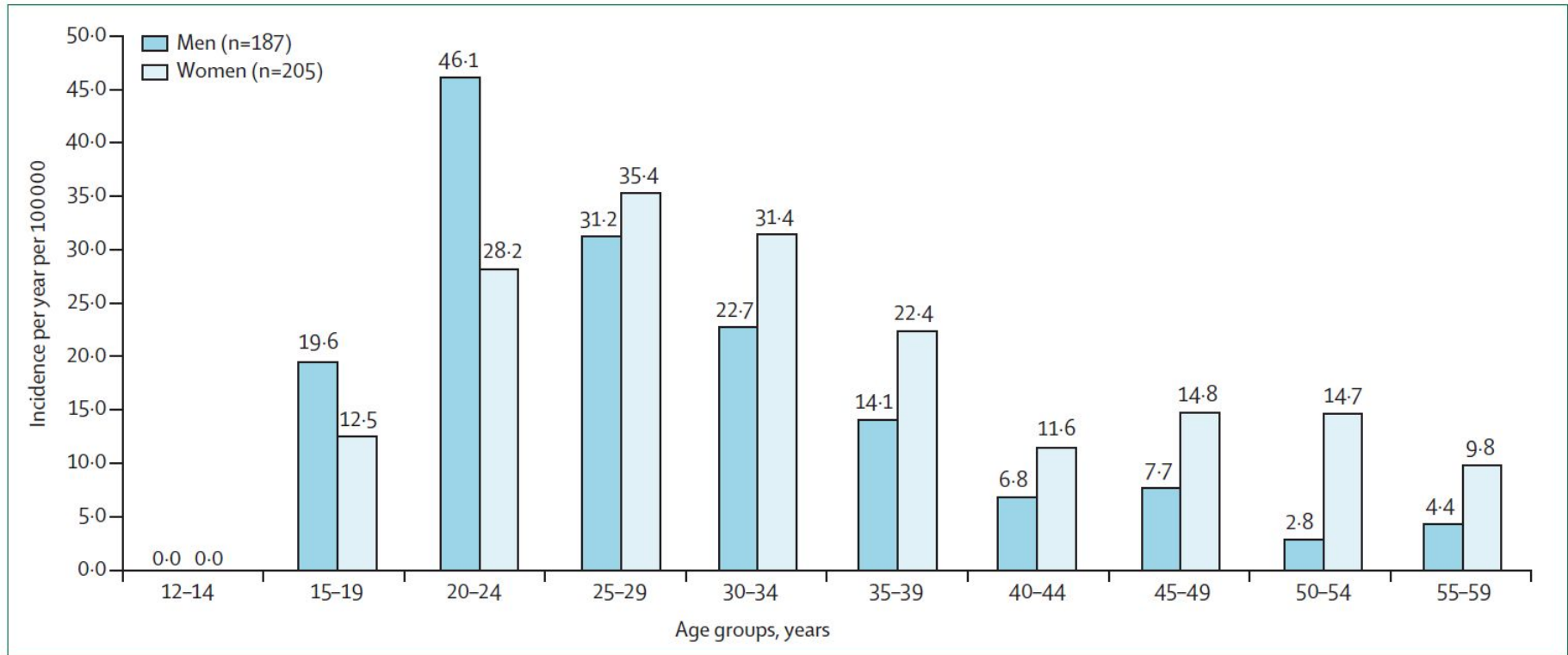
↓ ↓  
Relació hipoestrogenisme-psicosi

"La bogeria en alguns casos apareix *de novo* per aquesta causa [amenorrea], com a factor desencadenant o predisponent" (Clouston, 1906)

## *Evidència actual*

1. Funció **protectora** dels estrògens contra la psicosi
2. **Hipoestrogenisme, hiperprolactinèmia i disfunció gonadal** en la psicosi

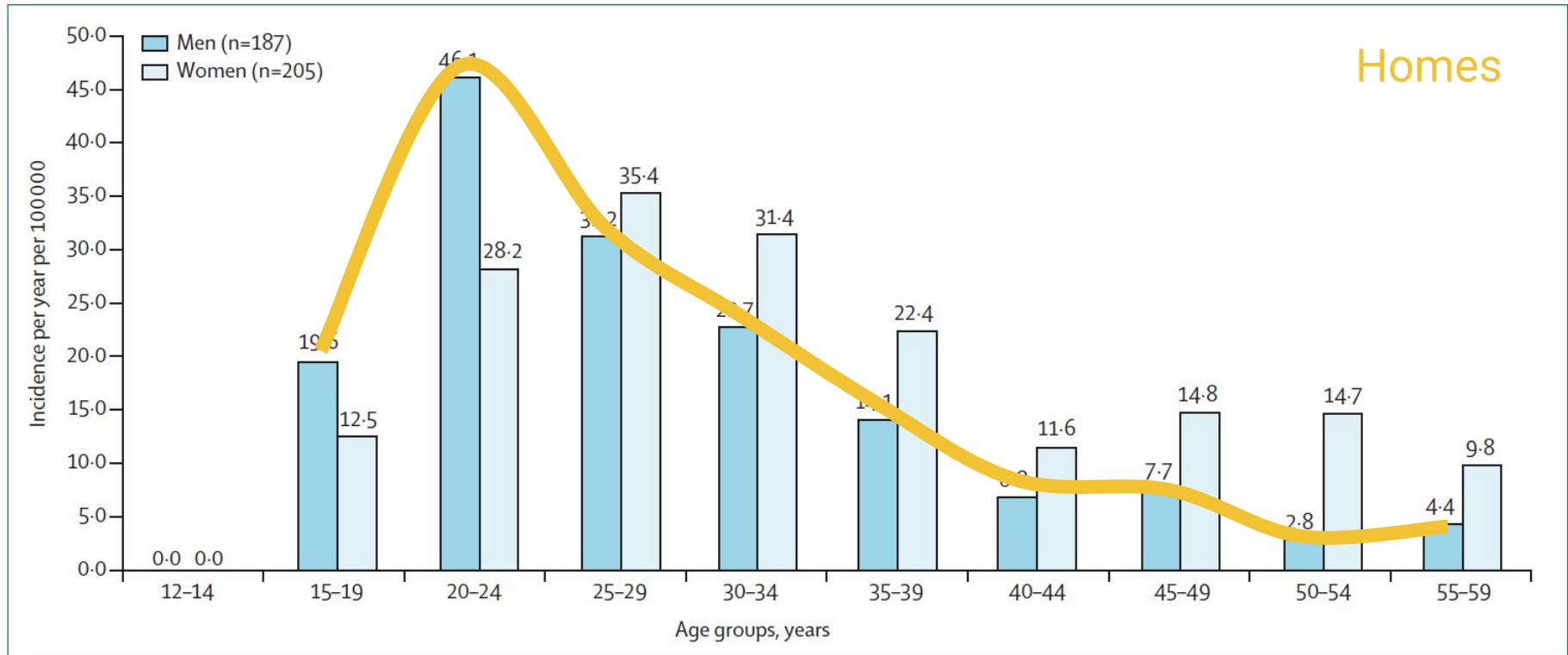
## Edat del 1r ingrés per esquizofrènia, per sexes



**Figure 1: Sex-specific distribution at first admission for schizophrenia—broad definition, ICD-9: 295, 297, 298.3, 298.4**

Data are all admissions in a defined catchment area in and around Mannheim, Germany, in 1987 and 1988. Data compiled from Häfner and colleagues.<sup>14</sup>

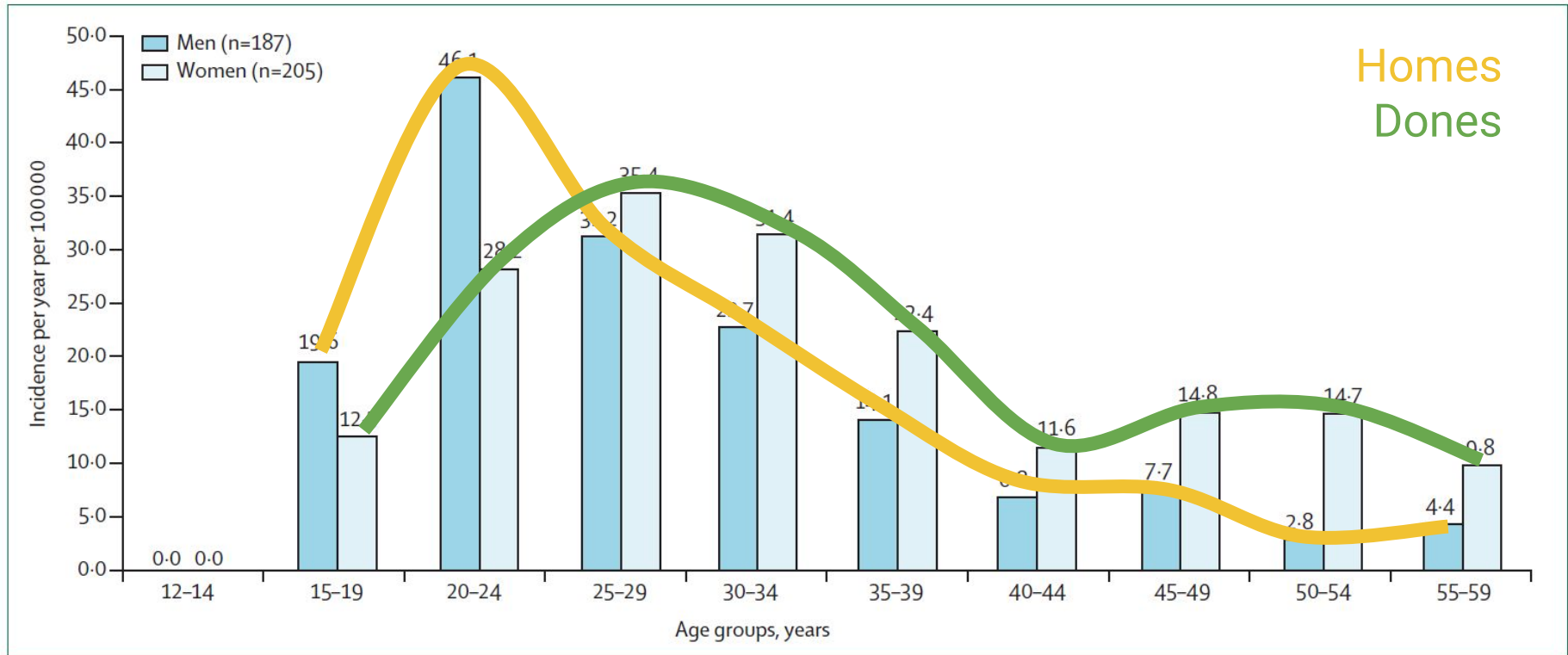
## Edat del 1r ingrés per esquizofrènia, per sexes



**Figure 1: Sex-specific distribution at first admission for schizophrenia—broad definition, ICD-9: 295, 297, 298.3, 298.4**

Data are all admissions in a defined catchment area in and around Mannheim, Germany, in 1987 and 1988. Data compiled from Häfner and colleagues.<sup>14</sup>

## Edat del 1r ingrés per esquizofrènia, per sexes



**Figure 1: Sex-specific distribution at first admission for schizophrenia—broad definition, ICD-9: 295, 297, 298.3, 298.4**

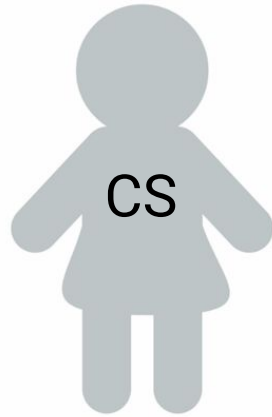
Data are all admissions in a defined catchment area in and around Mannheim, Germany, in 1987 and 1988. Data compiled from Häfner and colleagues.<sup>14</sup>

## *Objectiu*

Comparar els nivells d'hormones sexuals en dones amb i sense psicosi primària que no han rebut mai tractament antipsicòtic.

## Estudi cas-control retrospectiu

## Estudi cas-control retrospectiu



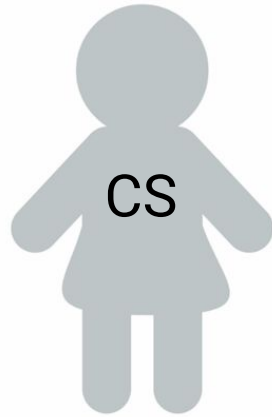
(psicosis primària  
no afectiva)



## Estudi cas-control retrospectiu



PEP

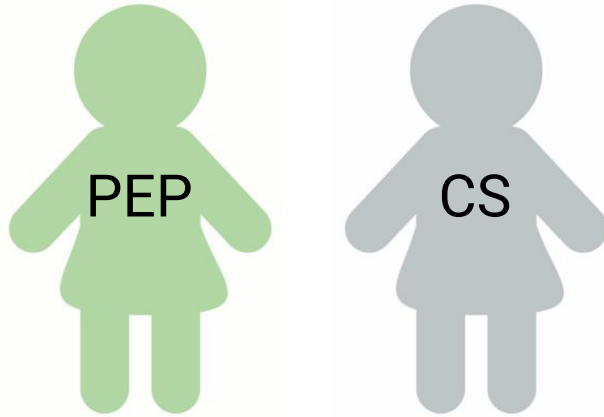


CS

(psicosi primària  
no afectiva)

Antipsicòtics-*naïve*

## Estudi cas-control retrospectiu



(psicosi primària  
no afectiva)

Antipsicòtics-*naïve*

PEP: Urgències

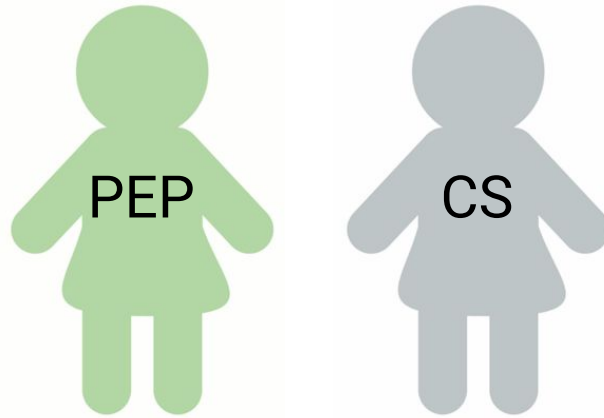
PEP: Anàlisi sanguínia  
*FSH, LH, 17- $\beta$ -estradiol*

CS: Anàlisi sanguínia  
*FSH, LH, 17- $\beta$ -estradiol*  
*mateix moment del cicle*  
*menstrual - fase lútia*

(PEP: verificació prospectiva  
de diagnòstic)



## Estudi cas-control retrospectiu



(psicosi primària  
no afectiva)

Antipsicòtics-*naïve*

PEP: Urgències

PEP: Anàlisi sanguínia  
*FSH, LH, 17- $\beta$ -estradiol*

CS: Anàlisi sanguínia  
*FSH, LH, 17- $\beta$ -estradiol*  
*mateix moment del cicle*  
*menstrual - fase lútia*

(PEP: verificació prospectiva  
de diagnòstic)

Anàlisi estadística: Mesures descriptives (mitjana, DE), test de Kruskal-Wallis per diferències entre variables



Casos (PEP): N= 4  
Controls (CS): N = 4

Casos (PEP): N= 4  
Controls (CS): N = 4

Edats mitjanes: - PEP: 31.4 anys (DE 1.9) *Sense diferències  
- CS: 26.1 anys (DE 3.5) significatives*

Casos (PEP): N= 4  
 Controls (CS): N = 4

Edats mitjanes: - PEP: 31.4 anys (DE 1.9) *Sense diferències significatives*  
 - CS: 26.1 anys (DE 3.5)

Nivells hormonals:

	PEP	CS
<b>FSH</b> (U/L)	7 (DE 1.7)	3.5 (DE 1.2)
<b>LH</b> (U/L)	8.4 (DE 2.6)	5.7 (DE 3.3)
<b>17-β-estradiol</b> (pg/mL)	75.3 (DE 54.6)	151 (DE 102.1)

Casos (PEP): N= 4  
 Controls (CS): N = 4

Edats mitjanes: - PEP: 31.4 anys (DE 1.9) *Sense diferències significatives*  
 - CS: 26.1 anys (DE 3.5)

Nivells hormonals:

	PEP	CS	
<b>FSH (U/L)</b>	7 (DE 1.7)	3.5 (DE 1.2)	<i>p=0.015</i>
<b>LH (U/L)</b>	8.4 (DE 2.6)	5.7 (DE 3.3)	
<b>17-β-estradiol (pg/mL)</b>	75.3 (DE 54.6)	151 (DE 102.1)	

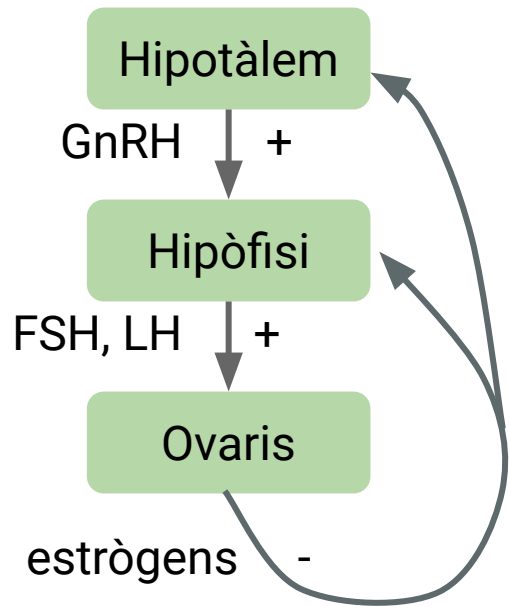




Fase lútia: **FSH** més alta  
en les **PEP** que en les CS

Fase lútia: **FSH** més alta  
en les **PEP** que en les CS → **Hipogonadisme ovàric**  
en dones amb psicosi

Fase lútia: **FSH** més alta en les **PEP** que en les CS → **Hipogonadisme ovàric** en dones amb psicosi



Fase lútia: **FSH** més alta  
en les **PEP** que en les CS → **Hipogonadisme ovàric**  
en dones amb psicosi

Fase lútia: **FSH** més alta en les **PEP** que en les CS → **Hipogonadisme ovàric** en dones amb psicosi

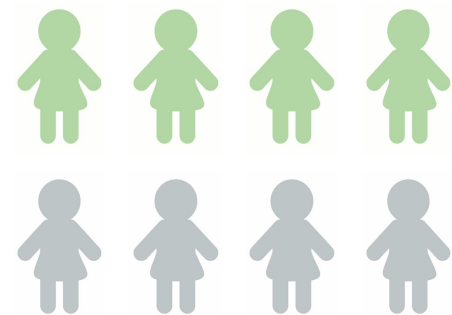
## ***Fortaleses***

Participants antipsicòtics-*naïve*

Fase lútia: **FSH** més alta en les **PEP** que en les CS → **Hipogonadisme ovàric** en dones amb psicosi

## *Fortaleses*

Participants antipsicòtics-*naïve*



## *Limitacions*

Mida mostral, factors de confusió

Fase lútia: **FSH** més alta en les **PEP** que en les CS → **Hipogonadisme ovàric** en dones amb psicosi

## ***Fortaleses***

Participants antipsicòtics-*naïve*



## ***Limitacions***

Mida mostral, factors de confusió



***Implicacions*** d'etiologia i d'abordatge

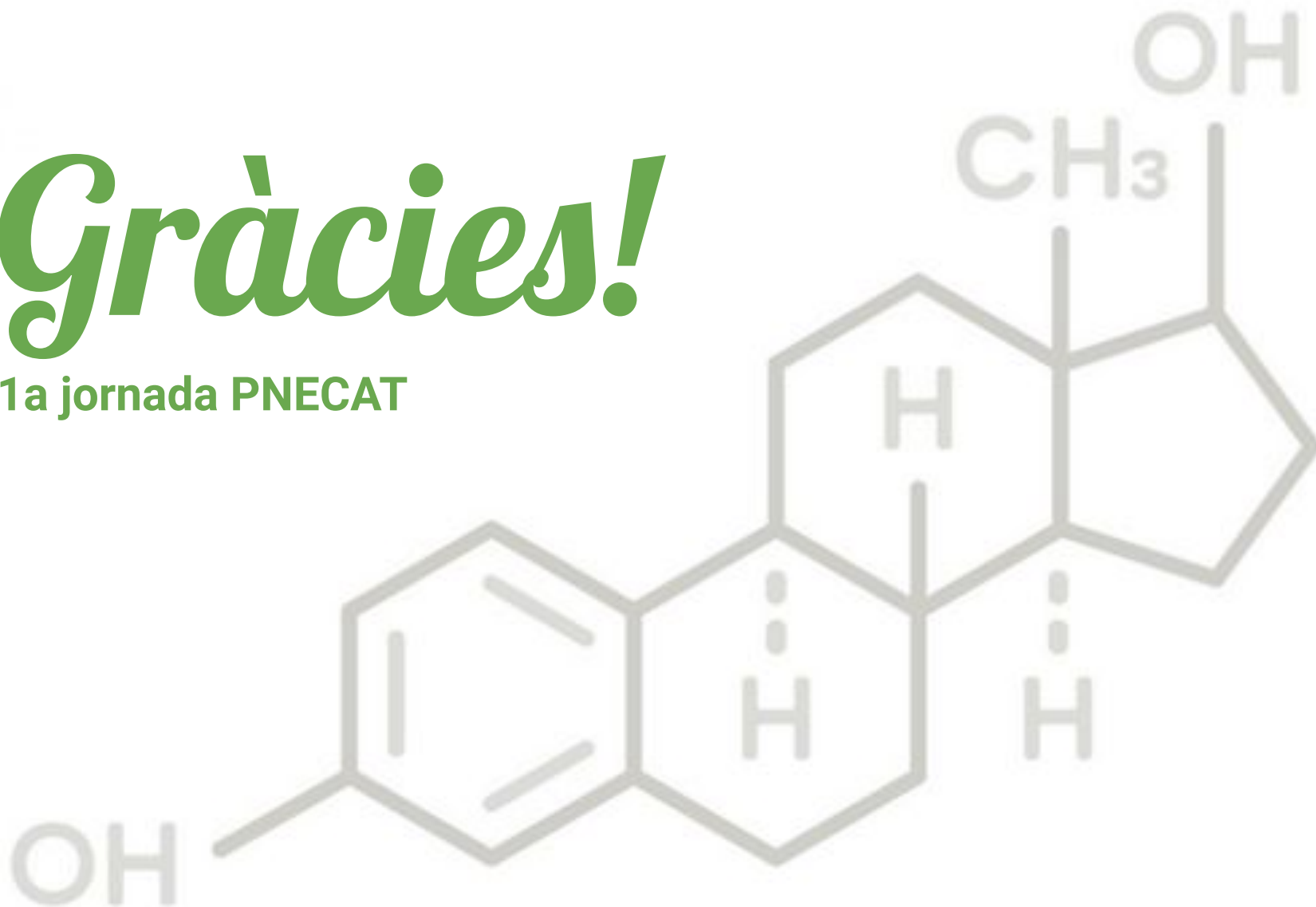




“Gonadal insufficiency [...] might be a side-effect of certain antipsychotics, but can occur independently of medication.”

# *Gràcies!*

1a jornada PNECAT



# Menstrual cycle

Follicle phase

Luteal phase

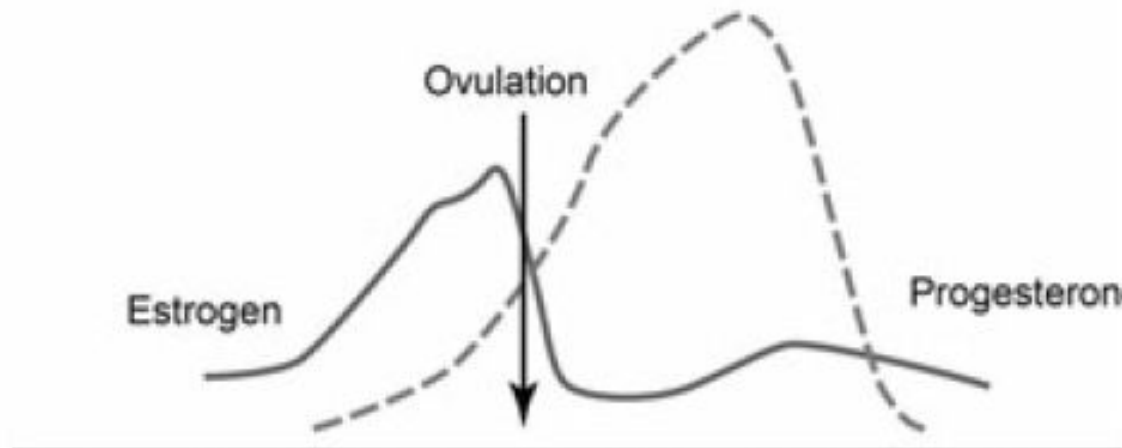
Ovulation

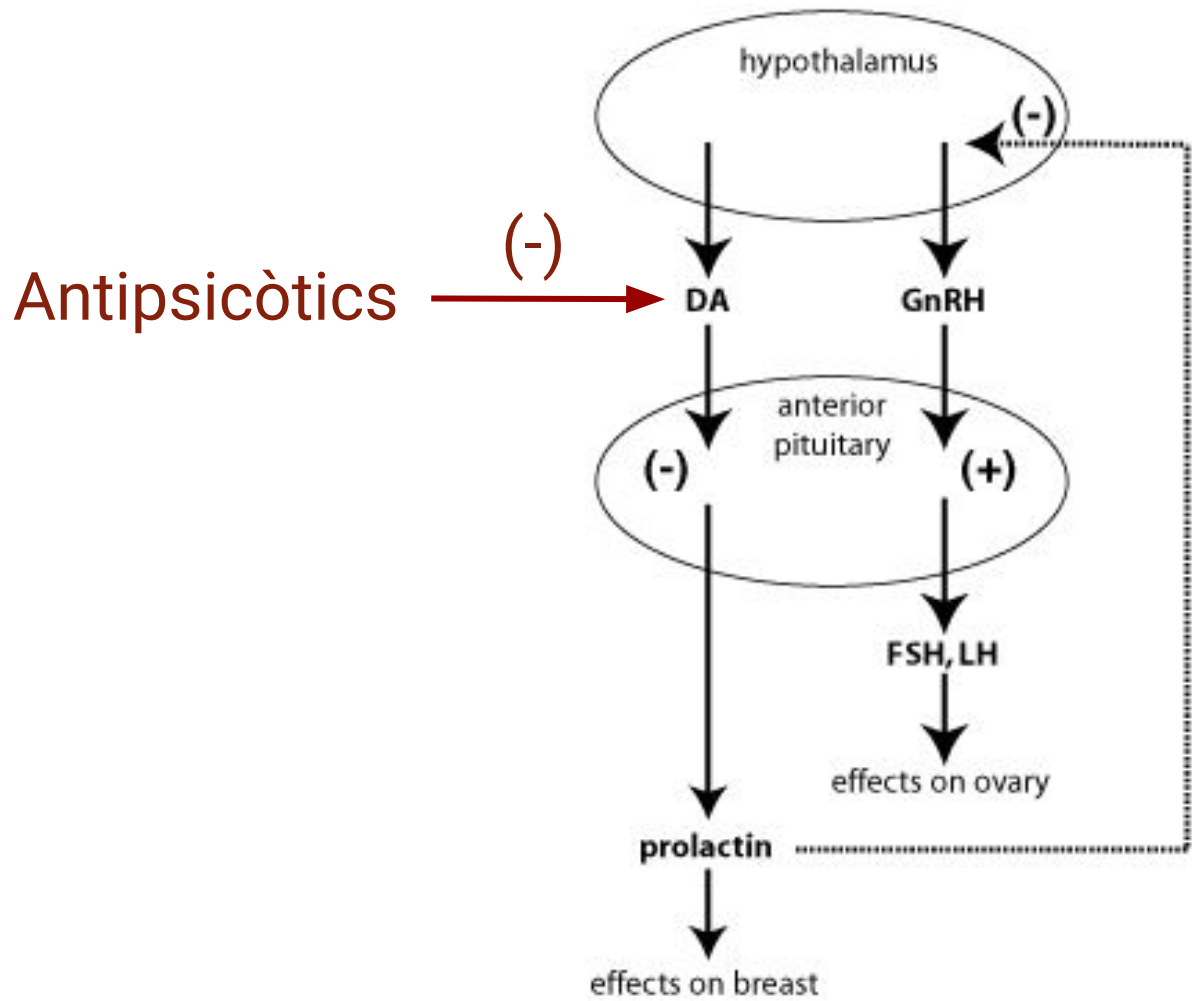
Estrogen

Progesterone

Cycle day:

2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28





	Population	Type of oestrogen	Number of patients given oestrogen	Number of patients given placebo	Weeks of treatment	Daily augmentation dose	Outcome measures	Results
Kulkarni et al (2001) <sup>46*</sup>	DSM-IV schizophrenia, schizophreniform, or schizoaffective disorder, active phase of illness	Two groups receiving oestradiol	24 (12 in 50 µg group and 12 in 100 µg group)	12	4	50 µg and 100 µg (both transdermal)	PANSS	Significant improvement of positive psychotic and general symptoms in both groups; in the 100 µg group also significant improvement of negative symptoms
Kulkarni et al (2008) <sup>47</sup> and Kulkarni (2009) <sup>48</sup>	DSM-IV schizophrenia, schizoaffective, or schizophreniform disorder, acute or chronic phase	Oestradiol	56	46	4	100 µg (transdermal)	PANSS	Significant improvement of positive psychotic and general psychopathological symptoms; significant improvement of cognition
Kulkarni et al (2015) <sup>49*</sup>	DSM-IV TR schizophrenia, schizoaffective or schizophreniform disorder, treatment resistant	Two groups receiving oestradiol	56 for 100 µg group and 62 for 200 µg group	62	8	100 µg and 200 µg (both transdermal)	PANSS, cognitive tests	Improvement of positive in particular, but also of general and total symptoms (stronger effect with 200 µg); no effect on cognition
Akhondzadeh et al (2003) <sup>51</sup>	DSM-IV chronic schizophrenia, active phase of illness	Ethinyl oestradiol	16	16	8	50 µg (oral)	PANSS	Significant improvement of positive, negative, and general symptoms
Louza et al (2004) <sup>52</sup>	DSM-IV schizophrenia, active phase of illness	Conjugated oestrogens	21	19	4	625 µg (oral)	Brief Psychiatric Rating Scale, Negative Symptom Rating Scale	No response
Ghafari et al (2013) <sup>54</sup>	DSM-IV chronic schizophrenia	Conjugated oestrogens	16	16	4	625 µg (oral)	PANSS	Significant decrease in positive, negative, general, and total PANSS scores

PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale. \*Administered two different doses in different subsamples.

**Table 1:** Randomised, double-blind, placebo-controlled trials on oestrogen augmentation in premenopausal women with schizophrenic psychoses

Maria Sagué Vilavella<sup>1</sup>, María Teresa Pons-Cabrera<sup>1</sup>, Alexandre González-Rodríguez<sup>2</sup>, Santiago Madero<sup>1</sup>, Mireia Vázquez<sup>1</sup>, Victòria Soler-Catà<sup>1</sup>, Emilio Fernández-Egea<sup>3</sup>, Brian Kirkpatrick<sup>4</sup>, Javier Labad<sup>2</sup>, Miquel Bernardo<sup>1</sup>, Clemente García-Rizo<sup>1</sup>

1. Servei de Psiquiatria i Psicologia, ICN, Hospital Clínic, Barcelona, Espanya
2. Departament de Salut Mental, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, Espanya
3. Cambridgeshire and Peterborough NHS foundation Trust, Hungtindon, UK;
4. Departament de Psiquiatria, University of Nevada School of Medicine, Reno, NV, USA