



Esquizofrenia: una revisión de las diferencias de género desde la perspectiva hormonal

Esquizofrenia: del género a la diferencia

Juan D. Molina, S. González-Parra, H. Blasco

Médicos especialistas en psiquiatría.

Unidad de Hospitalización Breve del Hospital Dr R. Lafora, Madrid

M. Cuartero, N. Parga, I. Lerma-Carrillo

MIR de psiquiatría. Hospital Dr R Lafora, Madrid

C. Andrade-Rosa

Médico especialista en Medicina Comunitaria y de Familia.

Centro de Salud Los Castillos. Alcorcón. Madrid

Resumen

La prevalencia e incidencia de la esquizofrenia es aproximadamente igual para hombres y mujeres, sin embargo existen diferencias de género en varios aspectos de la enfermedad como son: edad de comienzo, fisiopatología, síntomas, curso y respuesta al tratamiento. Estas diferencias de género sugieren la posibilidad del papel clave que desempeñan las hormonas gonadales, concretamente los estrógenos, en la enfermedad; así como la posible aplicación terapéutica de los mismos. Varios estudios han considerado la posibilidad de añadir estrógenos en el tratamiento de las pacientes esquizofrénicas cuyos síntomas están claramente relacionados con las fluctuaciones de los niveles hormonales durante el ciclo menstrual o en aquellas pacientes con formas resistentes al tratamiento convencional.

Actualmente es un tema polémico, ya que el uso de la THS (Terapia Hormonal Sustitutiva) esta siendo cada vez más restringido, siendo fundamental sopesar los beneficios/ riesgos de la misma.

Palabras clave: Diferencias de género, esquizofrenia, estrógenos, tratamiento.

Abstract

Although the lifetime risk and prevalence of schizophrenia are comparable for men and women, gender differences occur in various aspects of the disease, including age of onset, path physiology, symptoms, course and response to treatment. These gender differences strongly suggest a key role played by gonadal hormones and their interactions with neurotransmitters. They may also suggest a key role for future applications of specific estrogens. Various studies have considered the possibility of adding estrogens in the treatment of patients with schizophrenia whose symptoms are clearly related to the fluctuations of hormone levels during the menstrual cycle or those patients with resistance to the conventional treatment.

Actually it is a controversial theme because the use of THS is becoming more restricted because it is fundamental that the benefits surpass the risks.

Palabras clave: Differences of gender; estrogens treatment; schizophrenia.



Introducción

El estudio de las diferencias de género en psiquiatría es relativamente reciente y está experimentando un especial auge desde hace varios años. En concreto, desde la década de los 90 surgen cada vez más estudios que revelan diferencias de género en la esquizofrenia. Estas diferencias se encuentran no sólo en las variables socio demográficas (edad de inicio, incidencia, riesgo familiar) o sintomatológicas (funcionamiento premórbido, psicopatología), sino también en la respuesta al tratamiento, el curso, la evolución y el pronóstico.

Se han estudiado diferencias cerebrales entre sexos en enfermos de esquizofrenia mediante técnicas de imagen estructurales con resultados variables y controvertidos. Respecto a los estudios de neuroimagen funcional, se han realizado aún pocos trabajos que estudien estas diferencias. También existe literatura sobre diferencias en la neurotransmisión entre hombres y mujeres, sanos y esquizofrénicos. En este entramado de datos, llama la atención la consistencia de los estudios que ponen de manifiesto la relación entre hormonas y esquizofrenia.

Aunque los hallazgos en la investigación básica tienen una gran importancia para la práctica clínica, los aspectos psicosociales son igualmente relevantes. ¿Qué influencia tiene el rol femenino, social e intrapsíquicamente establecido, en la vulnerabilidad de la mujer a la esquizofrenia? ¿Cómo interactúan estos papeles con los signos o síntomas de esta enfermedad o con sus decisiones sobre cómo, cuándo y dónde buscar ayuda? Y, en definitiva, ¿qué relación tiene el papel femenino en la accesibilidad a la atención médica y su seguimiento, y en la evolución y adherencia al tratamiento?

¿Pueden condicionar los estrógenos diferencias de género en la esquizofrenia?

Las diferencias en función del género que han sido descritas en la esquizofrenia son muy importantes ya que podrían arrojar luz acerca de la patogenia de la misma.

La incidencia de la esquizofrenia en los hombres y las mujeres es aproximadamente igual. La evidencia de que la esquizofrenia en mujeres tiene un inicio más tardío y suele tener un curso menos grave, ha llevado a hablar de la “hipótesis estrogénica” de la esquizofrenia. Además parecen requerir menos medicación antipsicótica, muestran una carga genética mayor para la esquizofrenia y presentan un segundo pico de aparición de la enfermedad después de la menopausia. Diversos trabajos han hallado que los niveles de estrógenos en mujeres esquizofrénicas son significativamente más bajos, y que el inicio de la enfermedad y las recaídas aparecían con más frecuencia coincidiendo con las fases del ciclo menstrual con niveles bajos de estrógenos, siendo también más vulnerables inmediatamente después del parto y en la menopausia^{1,2}.

I. DIFERENCIAS CLÍNICAS

Epidemiología

La prevalencia de la esquizofrenia es la misma en mujeres y hombres. Sin embargo existe un amplio consenso en la literatura de que los varones esquizofrénicos tienen una menor edad en su primera hospitalización³ y en el inicio de la enfermedad⁴. La edad de inicio más frecuente para los hombres es entre los 15 y los 25 años, mientras que en las mujeres suele debutar entre los 25 y los 35, teniendo un segundo pico en la menopausia. Hafner et al⁵ explican este hecho apostando por el efecto protector psíquico que tienen los estrógenos hasta la menopausia.

Riesgo familiar

Diversos estudios^{6, 7, 8} señalan que las mujeres tienen más antecedentes familiares de esquizofrenia que los hombres. Afirman que los factores genéticos se encuentran implicados en la patogenia de la esquizofrenia en las mujeres con mayor frecuencia que en los varones. Basándose en estos datos, De Lisi y Crow⁹ proponen a los cromosomas sexuales como fuertes candidatos a tener el locus de la esquizofrenia.

En contraposición con los hallazgos de los estudios anteriores, Leung y Chue¹⁰ en su revisión no encuentran claras diferencias de género en la historia familiar de pacientes esquizofrénicos.

Funcionamiento premórbido

Muchos son los estudios que señalan que los varones esquizofrénicos tienen un peor funcionamiento social premórbido que las mujeres^{11, 12} y que relacionan este hecho con su peor adaptación social tras el debut de la enfermedad¹³.

Diferencias sintomáticas

En cuanto a las diferencias en los síntomas en función del género, el asunto es más controvertido. Usall et al⁶ hicieron un estudio que evaluaba las diferencias clínicas de género, prestando especial atención a las sintomáticas. Utilizaron un cuestionario sociodemográfico y la versión española de la PANSS¹⁴ no hallando diferencias significativas entre hombres y mujeres. Sin embargo otros estudios sí las encontraron, encontrando en los varones un predominio de síntomas negativos, trastornos del pensamiento y síndromes psicoorgánicos¹⁵.

En este sentido otros autores también encuentran que las mujeres presentan con mayor frecuencia síntomas positivos^{16, 17} (tales como las alucinaciones auditivas o los delirios

de persecución¹⁰) o los subtipos de esquizofrenia paranoide y desorganizada¹⁸.

De la Gándara y Jiménez¹⁷ también encuentran diferencias en los patrones de conducta con un predominio de la antisocial en los varones y de la autodestructiva en mujeres.

El suicidio es una causa de muerte frecuente en estos pacientes. Un 50% de los pacientes esquizofrénicos intentan suicidarse al menos una vez en su vida, y de un 10 a un 15% de estas personas muere por esta causa¹⁹. Las mujeres esquizofrénicas tiene un riesgo absoluto de intentos de suicidio superior al de la población general²⁰, siendo, sin embargo, la tasa de suicidio consumado más elevada en varones esquizofrénicos que en mujeres²¹.

Respuesta al tratamiento

También hay diferencias en este aspecto. Las mujeres suelen requerir menores dosis de neurolepticos que los hombres, tanto en la fase aguda como en la de mantenimiento²². También sufren menor número de recaídas²³.

En cuanto a los efectos secundarios, las mujeres tienen más tendencia a desarrollar síntomas extrapiramidales que aparecen a largo plazo, como la discinesia tardía, acatisia y parkinsonismo, mientras que los hombres presentan mayor riesgo de complicaciones agudas como la distonía y el síndrome neuroleptico maligno²⁴.

En este sentido, Jhensvold²⁵ encontró que los estrógenos podían favorecer el desarrollo de síntomas extrapiramidales en pacientes con tratamiento antipsicótico, pero Soares²⁶ no logró resultados concluyentes en este sentido.

Los niveles de prolactina aumentan significativamente más en mujeres que en hombres durante el tratamiento con neurolepticos. En relación con ello, Canuso²⁰ insiste en la impor-



tancia de controlar los niveles de prolactina en las mujeres que son tratadas con neurolépticos.

Contrastando con las aseveraciones anteriores, tenemos el estudio de Pinals²⁷ que no encuentra diferencias significativas en el tratamiento con neurolépticos entre varones y mujeres.

Pronóstico y evolución

En general el curso de la esquizofrenia es más favorable entre las mujeres que entre los hombres. Esta afirmación se objetiva por el menor número de ingresos, menor duración de los mismos y menor número de reingresos³. Salem y Kring⁷ dan particular énfasis en su artículo a este hecho.

Los patrones de adaptación social también difieren y contribuyen a que los programas de intervención psicosocial sean más eficaces en las mujeres pero más necesarios en los hombres. En este sentido, Roder-Wanner y Priebe²² señalan que la calidad de vida y la adaptación socio-laboral de las mujeres esquizofrénicas es mucho mejor que la de los varones.

Las mujeres, tras un primer episodio de esquizofrenia, alcanzan mejores niveles de recuperación psicosocial, lo que se refleja en una mayor tasa de matrimonio, vida íntima y sexual más activa.

Sin embargo los hombres presentan peor patrón de cumplimiento terapéutico, mantenimiento de la alianza terapéutica y de aceptación de tratamiento a largo plazo, lo que contribuye a una peor adaptación psicosocial.

2. CONDICIONAMIENTOS BIOLÓGICOS DE LAS DIFERENCIAS

Existen varios modelos que intentan explicar las causas de las diferencias entre sexos,

como son el modelo de vulnerabilidad al estrés, el modelo patoplástico o el modelo del desarrollo neuronal anormal. Aunque son múltiples los factores que deben tenerse en cuenta a la hora de intentar explicar estos hallazgos, a continuación presentamos una revisión de los datos objetivos encontrados en la literatura en el escenario de la visión de la hipótesis hormonal.

Neuropatología

Se han encontrado con mayor frecuencia anomalías estructurales cerebrales y disfunción metabólica global en los pacientes varones que en las mujeres^{7,9,10,12}. También es más frecuente encontrar antecedentes de lesiones estructurales infantiles en varones²⁸.

El papel de las hormonas en el desarrollo cerebral

Los recientes avances en las neurociencias han permitido profundizar en el conocimiento de este complejo tema. Siguiendo a Simon Le vay²⁹ el patrón de desarrollo sexual es intrínsecamente femenino en los animales dimórficos. A partir de la sexta semana de gestación es necesaria la presencia del cromosoma Y para transformar las gónadas en testículos, en caso contrario se desarrollarán los ovarios. Entre las 9–18 semanas la diferenciación sexual del feto depende directamente de las hormonas secretadas por las gónadas. Tras la diferenciación gonadal, se mantienen elevados los niveles hormonales de andrógenos entre 10 y 20 días lo que se supone coincide con la diferenciación sexual del cerebro.

Los estrógenos aumentan la densidad de los receptores e inducen sinaptogénesis. Así, la menor exposición a los estrógenos en el cerebro masculino explicaría su maduración posterior al femenino en las primeras etapas del desarrollo. Y este retraso del proceso de maduración supone una mayor vulnerabilidad a lesiones tempranas. Lo cual, entronca con la teoría

del neurodesarrollo precoz, según la cual, la esquizofrenia podría ser causada por una lesión cerebral temprana que no se expresa hasta la edad juvenil, momento en que el proceso madurativo del cerebro está avanzado. Por otro lado, el sistema dopaminérgico en concreto parece sexualmente dimórfico: los estrógenos pueden tener un efecto sobre las membranas a corto plazo (en el sentido de alterar el funcionamiento de las sinapsis dopaminérgicas) y otro más a largo plazo, modificando la síntesis de receptores de dopamina y su transcripción³⁰.

De la Gándara²⁸ resume así las diferencias intersexo en la estructura y función cerebral: Tamaño cerebral inferior en mujeres, cuerpo calloso mayor en mujeres (de la Caste-Utamsing, Holloway, 1982), comisura anterior mayor en mujeres (Allen, Gorski, 1992), área frontal media y temporal superior con un tamaño relativo superior en mujeres (Schlaepfer et al 1985), flujo sanguíneo cerebral mayor en mujeres en corteza cingular y menor en área temporo-límbica y cerebelo (Gur y cols., 1982; Shaw y cols., 1984, Devous y cols., 1988), metabolismo regional de la glucosa mayor en mujeres (Baxter y cols., 1987; Yoshii y cols., 1988), y mayor lateralización cerebral (izquierda) en los varones (Shaywitz y cols., 1995; Reite y cols., 1996).

Estrógenos, plasticidad y neurotransmisión

Existen múltiples trabajos que involucran a los estrógenos en las diferencias de género de la esquizofrenia, algunos autores ponen el acento en la influencia de estas hormonas en la plasticidad neuronal y otros en la neurotransmisión o en la neuromodulación.

Plasticidad cerebral

En 1991 Gould³² et al señalaron como el descenso en la densidad de las dendritas apicales de las células piramidales del hipocampo que aparece tras una ooforectomía

bilateral se evita con la administración de estradiol.

Estos hallazgos son congruentes con las teorías basadas en el modelo del neurodesarrollo tardío, según el cual, durante los primeros años de vida se produciría una gran cantidad de sinapsis, que se eliminan de forma similar a la poda de un árbol durante la adolescencia para poder adquirir la capacidad de abstracción (aunque a costa de perder plasticidad). Los estrógenos producirían diferencias de género en este proceso.

Neurotransmisión

Los estrógenos influyen sobre múltiples neurotransmisores y enzimas cerebrales. Se han identificado receptores para los estrógenos localizados en hipófisis, hipotálamo, sistema límbico y corteza cerebral³³.

Entre los datos que sostienen la relación entre estrógenos y sistema dopaminérgico destacamos dos trabajos: Gordon et al³⁴ informan de que los estrógenos incrementan la densidad de los receptores dopaminérgicos 2 y Glazer³⁵ plantea que mejora sustancialmente la intensidad de los movimientos de la discinesia tardía. Häfner et al⁵ en 1993 ponen el acento en la neuromodulación, describiendo cómo los estrógenos producen un fenómeno de retroalimentación negativa del receptor dopaminérgico en ratas. Este hallazgo, llevado a nuestra especie, concuerda con la observación de que en la edad juvenil se retrasa la edad de máxima incidencia de la esquizofrenia en las mujeres con respecto a los varones y de que existe un segundo pico de máxima incidencia en las mujeres en torno a los 40–45 años, coincidiendo con la menopausia³⁶.

Häfner et al³⁷ concluyen que las manifestaciones de la esquizofrenia están influenciadas por un sistema dopaminérgico muy sensible en el cerebro, bloqueado por neurolépticos y modulado por estrógenos.



La influencia de las variaciones hormonales en la esquizofrenia

Aunque los datos existentes no apuntan a que las hormonas ejerzan un papel crucial en la etiología de la esquizofrenia, sí orientan a que tengan una gran influencia en la manifestación y evolución de la misma. Ejemplo de ello es que Cutting³⁸ (1990), describe la mayor prevalencia de psicosis cicloides en mujeres y su evolución más favorable.

Hamilton y Parry³⁹, informan de la importancia epidemiológica que tiene el hecho de que en los países occidentales, aproximadamente ¼ de las mujeres en edad fértil utilicen los anticonceptivos orales, al tiempo que en Estados Unidos de América, casi 1/3 se someten a tratamiento hormonal sustitutivo al llegar la menopausia. En este sentido, siguiendo a Jhensvold²⁵ en su revisión de 1996 sabemos que, los estrógenos utilizados en la terapia hormonal sustitutiva pueden potenciar a la clozapina (Martín, 1978) o que, los valores plasmáticos de la flufenazina pueden variar en función de los valores de estrógenos (Hansten, 1976). Además, se sabe que existe una menor eficacia de los nerolépticos durante la menopausia, requiriéndose dosis más elevadas para controlar los síntomas psicóticos, lo que apoya la teoría de un efecto neroléptico like de los estrógenos^{12,40}.

Respecto al embarazo, existen datos más controvertidos. Aunque se supone que los mayores niveles de estrógenos y progesterona protegen frente a la psicosis, no hay que descartar que, al contrario de lo que se suele hacer en la práctica habitual, puede ser necesaria la utilización de dosis más elevadas de antipsicóticos⁴¹. Este hecho se podría justificar con el frecuente descenso de los niveles plasmáticos secundarios a los cambios fisiológicos del embarazo.

3. CONDICIONAMIENTOS NO BIOLÓGICOS DE LAS DIFERENCIAS. ¿EXISTEN DIFERENCIAS DE GÉNERO CULTURALES?

El entorno social y cultural del paciente, puede contribuir a diferencias en el patrón de respuesta al tratamiento y al cumplimiento terapéutico. Como sugieren Walker y Lewine⁴² en 1993, al comenzar la enfermedad de forma más tardía en las mujeres, es posible que ya hayan consolidado un buen nivel educativo, o un núcleo familiar. Es decir, poseen un mejor funcionamiento premórbido, que facilita la rehabilitación y la reintegración en la comunidad¹¹. Además el varón esquizofrénico es visto socialmente como más agresivo, tendiéndose a utilizar dosis de nerolépticos superiores⁴³, sobre todo durante la fase aguda de la enfermedad. Este hecho, junto a la mayor frecuencia de efectos secundarios extrapiramidales, determina el mayor incumplimiento terapéutico en los varones²⁴ y las consecuencias en que esto deriva en la evolución.

Algunos autores, como Walter y Rossiter (1990); y Weyerer y Dilling (1991), afirman que la mujer tiene una mayor conciencia de enfermedad, con mayor sensación de "discomfort" psíquico, lo que favorece la búsqueda de tratamiento. Esto ha sido señalado como el motivo del menor número de ingresos involuntarios en estas y del seguimiento y cumplimiento terapéutico más adecuado en las mujeres²⁸.

4. APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS ESTRÓGENOS EN LA ESQUIZOFRENIA

Dada la creciente evidencia del importante papel protector que desempeñan los estrógenos en la etiopatogenia de la esquizofrenia, se están abriendo nuevas líneas de investigación que plantean el tratamiento de la esquizofrenia con estrógenos. Varios son los estudios que abordan el tema.

Tunde et al⁴⁴ realizaron en el 2002 un estudio con una selección de mujeres esquizofrénicas con pobre respuesta al tratamiento con antipsicóticos y estaban seriamente incapacitadas sociolaboralmente. A estas mujeres se les sometió a una terapia con estrógenos en forma de píldora contraceptiva obteniendo buenos resultados. Estos autores concluyen que la terapia con estrógenos para la esquizofrenia en casos seleccionados tiene resultados prometedores.

Kolsch y Rao⁴⁵ en su trabajo asumen el importante papel neuroprotector del estradiol-17 α en la esquizofrenia, y demuestran el papel beneficioso de los estrógenos en la prevención y tratamiento de la esquizofrenia, particularmente en los síntomas negativos.

Hafner⁴⁶ en un estudio realizado en el 2002 apunta la importancia del tratamiento precoz de la esquizofrenia y discute el papel de los estrógenos como fármacos protectores de la misma.

Riecher et al⁴⁷ insisten en las implicaciones terapéuticas de los estrógenos en la esquizofrenia y expresan la necesidad de un adecuado manejo farmacológico de aquellas mujeres en edad peri y post-menopáusica o con hipoestrogenismo.

Kulkarni et al⁴⁸ en el 2002 realizaron un ensayo clínico a doble ciego donde se compararon tres tratamientos (placebo, 50 microgramos de estradiol, 100 microgramos de estradiol) en una muestra de mujeres esquizofrénicas. Hallaron una mejoría significativa de los síntomas en las mujeres tratadas con 100 microgramos de estradiol.

Louza et al⁴⁹ en 2002 realizan un ensayo a doble ciego, donde añaden estrógenos conjugados a una dosis fija de haloperidol y comparan con la combinación de haloperidol mas placebo. Ambos grupos muestran una mejoría similar en cuanto a síntomas positivos y negativos; y aunque el grupo de estrógenos combinados

muestra mayor tendencia a la mejoría, la diferencia no es estadísticamente significativa.

Bergermann et al⁵⁰ en el 2004 muestran los resultados de un ensayo clínico cruzado, multicéntrico, randomizado, doble ciego; donde comparan, en mujeres con hipoestrogenismo, una combinación de estrógeno y progesterona añadida al tratamiento con antipsicóticos versus placebo mas antipsicótico. Los resultados no confirman la hipótesis de que la terapia combinada estradiol/antipsicótico sea superior a la monoterapia con antipsicótico en la prevención de recaídas.

Pese a los estudios citados y dado que el uso de estrógenos como única intervención terapéutica se limita a información de casos, los estrógenos no son sistemáticamente utilizados para las personas con esquizofrenia, y expertos en el área recomiendan el uso muy cauteloso de estas hormonas hasta que se conozcan los resultados de ensayos informativos más amplios².

A pesar de todo lo anterior no hay que olvidar que cuando se pauta THS hay que sopesar beneficios / riesgos. Su uso se aconseja durante un período inferior a 5 años, siendo el balance riesgo-beneficio desfavorable en usos superiores a 5 años. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, siguiendo las recomendaciones del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, ha decidido hacer una restricción de las indicaciones terapéuticas, llegando a tres conclusiones. La primera, que el balance beneficio/ riesgo de la THS es favorable para el tratamiento de los síntomas climatéricos que afecten negativamente a la calidad de vida, usando la menor dosis efectiva y el menor tiempo posible. La segunda, que el balance beneficio/ riesgo de la TSH se considera desfavorable para la prevención de osteoporosis y para la prevención del riesgo cardiovascular. Y por último, que en mujeres sin sintomatología no está justificado el tratamiento con TSH.



Se han realizado dos estudios (Women's Health Initiative Trial (WHI) y Million Women Study (WMS)^{51,52}) en los que confirman un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres usuarias de terapia hormonal combinada durante más de 5 años, y con el uso de los estrógenos en monoterapia, además se suma el riesgo de cáncer de endometrio⁵³.

No se disponen de datos que apoyen un efecto beneficioso sobre la enfermedad cardiovascular; habiéndose encontrado un incremento del riesgo de infarto agudo de miocardio, tromboembolismo venoso y accidente cerebrovascular isquémico⁵⁴.

CONCLUSIONES

La intención de este trabajo ha sido ordenar y presentar un esbozo de los dispersos conocimientos disponibles sobre el tema. Hemos revisado un amplio grupo de datos sobre las posibles diferencias de género en la esquizofrenia y, aunque resulta evidente que

son múltiples los factores que deben tenerse en cuenta a la hora de intentar explicar estos hallazgos, hemos puesto el acento en algunos aspectos de la hipótesis hormonal que, en nuestra opinión, aportan un modelo que apunta al género como una variable que es necesario tener en cuenta para explicar muchos de los datos epidemiológicos observados.

De cualquier manera, el objetivo último ha sido intentar transmitir la importancia de contemplar el género como un factor que nos permita integrar en la asistencia diaria a las personas que padecen esquizofrenia los aspectos biológicos y sociales subyacentes.

Dirección para correspondencia:

Dr. Juan de Dios Molina Martín.
Unidad de Hospitalización Breve
del Hospital R. Lafora,
Ctra. de Colmenar Viejo Km 13.800,
28049-Madrid, Spain. Fax: 91 586 75 35.
candrader@medynet.com



BIBLIOGRAFÍA

1. Angermeyer MC, Kühn L Gender differences in age of onset of schizophrenia: an overview. *Eur Arch Psychiatry* 1984; 41: 157-161.
2. Chua WL, Izquierdo de Santiago A, Kulkarni J, Mortimer A. Estrógenos para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
3. Usall i Rodié J. El uso de estrógenos en el tratamiento de los trastornos mentales. *Actas Esp Psiquiatr* 2003; 31(4): 199-204.
4. Nicoles L, Shiriqui CH "Gender differences in Schizophrenia". En: Shiriqui CH, Nasrallah H, editores. *Contemporary issues in the treatment of schizophrenia*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc., 1995; 225-243.
5. Häfner H, Riecher-Rosler W An Der Heiden et al. Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. *Psychol Med* 1993; 23: 925-940.
6. Usall J, Busquets E, araya S, Ochoa S, Gost A Gender differences in schizophrenia. A literatura Review. *Actas Esp Psiquiatria* 2000 May-Jun; 28(3): 178-85
7. Salem JE, Kring AM The role of gender differences in the reduction of etiologic heterogeneity in schizophrenia. *C Psychol Rev* 1998 Nov; 18(7): 795-819.
8. Plocka M, Rybakowski. Gender differences in schizophrenia. *Psychiatr Pol* 1992 Sept-Oct; 26(5): 327-36.
9. De Lisi LE, Crow TJ. Evidence for a sex chromosome locus for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1989; 15 (3): 431-40.
10. Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta psychiatr Scand Suppl* 2000; 401: 3-38.
11. Andia AM, Zisook S, Heaton RK et al. Gender differences in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1995; 183: 522-528.
12. Häfner H. Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 28 (2003) 17-54.
13. Beiser M, Bean G, Erickson D et al: Biological and psychosocial predictors of job performance following a first episode of psychosis. *Am J Psychiatry* 1994; 151:857-863.
14. Peralta V, Cuesta MJ Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr* 1994; 22:171-7.
15. Tamminga CA Gender and schizophrenia. *J Clin Psychiatri* 1997;58 suppl 15:33-7.
16. Mayer C, Keltnerborn G, Naber D Age at onset in schizophrenia: relations to psychopathology and gender. *Br J Psychiatry* 1990; 162: 571-589.

- 17 De la Gándara JJ, Jiménez S Esquizofrenia y género: diferencias clínicas y neurobiológicas. *Psiquiatría Psicológica* 2000; 7(1):29–38.
- 18 Chaves AC, Seeman MV, Mari JJ et al Schizophrenia: impact of positive symptoms on gender social role. *Schizophr Rs* 1993; 11: 41–45.
- 19 Kaplan H. Sinopsis de psiquiatría 1996.
- 20 Canuso CM, Goldstein JM, Green AI The evaluation of women with schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34(3): 271–7.
- 21 Black Dw, Fisher R Mortality in DSM–III–R schizophrenia. *Schizophr Rev* 1992; 7: 109–116.
- 22 Roder–Wanner UU, Priebe S Schizophrenia and quality of life sex specific aspects. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1995 Oct; 63(10): 393–401.
- 23 Hogarty GE, Goldberg SC, Schooler NR et al. Drug and sociotherapy in the aftercare of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31: 603–608.
- 24 Casey DE. Neuroleptic drug induced extrapyramidal syndroms and tardive dyskinesia. *Schizophr Res* 1991; 4: 109–120.
- 25 Jhensvold MF Non–pregnant reproductive age women. Part II: Exogenous sex steroid hormones and psychopharmacology. En: Jhensvold MF, Halbreich V, Hamilton JA, editores. *Psychopharmacology and women. Sex, gender, and hormones*. Washington, DC: *American Psychiatric Press, Inc.*, 1996; 171–190.
- 26 Soares–Weiser KV, Joy C. Miscellaneous treatments for neuroleptic–induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; (2):CD000208,2003.
- 27 Pinals DA, Malhotra Ak, Missar CD, Pickar D, Breier A. Lack of gender differences in neuroleptic response in patients with schizophrenia. *Schizophr Rev* 1996 DEC 15; 22(3): 215–22.
- 28 De la Gándara Martín JJ. Esquizofrenia y género: Su influencia en el tratamiento y evolución. En: Serrano Vázquez M., editor. *Esquizofrenia y enfermedades acompañantes*. A Coruña, 2005; 57–71.
- 29 LeVay S. *The Sexual Brain*. Cambridge:MA MIT Press; 1993.
- 30 Di Paolo T. Modulation of brain dopamine transmission by sex steroids. *Rev Neurosci* 1994;5(1): 27–42.
- 31 De la Gándara JJ. Menopausia y salud mental. Madrid: Editorial Libro del Año, S.L., 1994; 142–144.
- 32 Gould E, Woolley CS, Cameron HA, Daniels DC, McEwen BS. Adrenal steroids regulate postnatal development of the rat dentate gyrus: II. Effects of glucocorticoids and mineralocorticoids on cell birth. *J Comp Neurol*. 1991 Nov 15;313(3): 486–93.
- 33 McEwen BS. Steroid hormones and the brain cellular mechanisms underlying neuronal and behavioral plasticity. *Psychoneuroendocrinology*, 1980 Jan 5(1): 1–11.
- 34 Gordon Jh, Borison RL, Diamond BI. Modulation of dopamine receptor sensitivity by estrogen. *Biol Psychiatry*. 1980 Jun, 15(3):389–96.
- 35 Glazer. Estrogen replacement and tardive dyskinesia. *Psychoneuroendocrinology* 1985; 10(3):345–50.
- 36 Vázquez Baquero JL, Cuesta Núñez MJ et al The Cantabria first episode schizophrenia study: a summary of general findings. *Actas Psychiatr scand* 1995; 91: 156–162.
- 37 Häfner H, Riecher A, Maurer K et al How does gender influence age at first hospitalization for schizophrenia? A transnational case register study. *Psychol Med* 1989; 19: 903–918.
- 38 Cutting J. Relationship between cycloid psychosis and typical affective psychosis. *Psychopathology*. 1990; 23(4–6):212–9.
- 39 Hamilton JA, Parry BL Sex–related differences in clinical drug response: implications for women’s health. *J Am Med Assoc* 1983; 38: 126–132.
- 40 Seeman MV, Lang M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophr Bull* 1990; 16: 185–194.
- 41 Wisner KL, Perel SM Psychopharmacological treatment during pregnancy and lactation. En: Jhensvold MF, Halbreich V, Hamilton JA, editores. *Psychopharmacology and women. Sex, gender, and hormones*. Washington, DC: *American Psychiatric Press, Inc.*, 1996.
- 42 Walker EF, Lewine RRJ Sampling biases in studies of gender and schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993; 19: 1–7.
- 43 Adonizzio G, Susman VL Neuroleptic malignant syndrome: a clinical approach. St Louis: Mosby Year Book, 1991
- 44 Tunde–Ayinmode M, Shing AK, Marsden K Improved functioning in a woman with schizophrenia on exclusive therapy with oestrogen. *Australasian Psychiatry* 2002; 10(4): 403–404.
- 45 Kolsch H, Rao MI Neuroprotective effects of estradiol 17 beta: implications for psychiatric disorders. *Archives of Women’s Mental Health* 2002; 5(3): 105–10.
- 46 Häfner H Prevention and early intervention in schizophrenia: facts and visions. *Seishin Shinkeigaku Zasshi–Psychiatria et neurologia Japonica* 2002; 104(11): 1033–54.
- 47 Riecher Rossler A Oestrogen effects in schizophrenia and their potential therapeutic implications. *Archives of Women’s Mental Health* 2002; 5(3): 111–8.
- 48 Kulkarni J, Riedel A, de castella Ar, Fitzgerald PB, Rolfe TJ, Talfe J, Burger H A clinical trial of adjunctive oestrogen treatment in women with schizophrenia. *Archives of Women’s Mental Health* 2002; 5(3): 99–104.
- 49 Louza MR, Marques AP, Elkis H, Bassitt D, Diegoli M, Gattaz WF. Conjugated estrogens as adjuvant therapy in the treatment of acute schizophrenia: a double–blin study. *Schizophrenia Research* 66 (2004): 97–100.
- 50 Begermann N, Mundt Ch, Parzer P, Pakrasi M, Eckstein–Mannspurger U, Haisch S et al. Estrogen as an adjuvant therapy to antipsychotics does not prevent relapse in women suffering from schizophrenia: results of a placebo–controlled double–blind study. *Schizophrenia Research* 74 (2005): 125–134.
- 51 Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321–33. Effect of estrogen plus progestin on gynaecologic cancers and associated diagnostic procedures. *JAMA* 2003; 290: 1739–48.
- 52 Breast cancer and hormone–replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003; 290: 1739–48.
- 53 Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica de menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.
- 54 R.A.M. Reacciones Adversas a Medicamentos. Boletín Informativo del centro de farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Restricción de las indicaciones terapéuticas de la terapia hormonal de sustitución (23 enero 2004). Volumen 11. N.º 1. Abril 2004.