

Efecto del raloxifeno sobre el funcionamiento neuropsicológico en mujeres con esquizofrenia postmenopáusicas.

Tesis doctoral: M^a Elena Huerta Ramos

Directores

Dra. Judith Usall i Rodié

Dr. Carlos Jacas Escarcelle

Tutor

Dr. Adolf Tobeña Pallarés

Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal, Facultad de Medicina

Programa de Doctorado en Psiquiatría



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Bellaterra, 2015

A mis padres

Agradecimientos

Durante estos años que he estado trabajando en mi tesis doctoral, no he dejado de enriquecerme a nivel personal y profesional. Todo esto es en parte gracias a las personas con las que he compartido este periodo de mi vida. Por lo tanto, con estas líneas quiero agradecerles a todas el tiempo compartido y lo que me han aportado.

Para empezar, lo haré con mis padres, **Carmen y Fernando**, ya que siempre me han brindado el apoyo óptimo en el ámbito académico, respetando y estimulando, haciendo así que sea capaz de vivirlo siempre como algo enriquecedor y algo a disfrutar, sin ser nunca un motivo de presión.

A la meva directora de Tesi, **Judith Usall**, per obrir-me al món professional de la Recerca i introduir-me al fascinant món dels estrògens.

A mi otro director de tesis, **Carlos Jacas**, por sus cuidados comentarios y aportaciones.

A mi tutor, **Adolf Tobeña**, por su disponibilidad y atención siempre amable y rápida.

Al personal del departamento de psiquiatría, **Isabel e Elisabeth**, por facilitar todos los trámites lo máximo posible y atender mis llamadas casi a diario, durante el último mes.

A todos mis compañeros y compañeras de la Unidad de Recerca y a los jefes, **Josep María y Susana**. A **Raquel Iniesta** por ayudarme con los análisis estadísticos. Y especialmente entre mis compañeras y compañeros, agradecerles a las personas más cercanas que me han ayudado, aportado y enriquecido durante estos siete años en la unidad de Recerca del Parc Sanitari Sant Joan de Déu. Además han conseguido hacer del trabajo un lugar amable y agradable: **Raquel, María, Aida, Anna, Jose, Sara, Iris, Ana, Vicky y Jaume**.

Obviamente al resto de compañeros del hospital que han colaborado de manera casi altruista en los estudios, facilitándome la complicada logística. Y reconocer la labor de las pacientes que también quisieron participar.

A mi amiga **Helena**, que desde hace más de 10 años está siempre ahí, pase lo que pase.

Y a **Jose A.**, mi compañero y marido, por hacerme la vida aún mejor y por sus aportaciones a mi tesis, como gran lector que es.

RESUMEN EN CASTELLANO: Efecto del raloxifeno sobre el funcionamiento neuropsicológico en mujeres con esquizofrenia postmenopáusicas.

Introducción

Los estudios de terapia estrogénica en mujeres postmenopáusicas proporcionan pruebas de un efecto de las hormonas sexuales sobre la función cognitiva. Los estrógenos han demostrado alguna utilidad para prevenir el declive normal relacionado con la edad en las funciones cognitivas, especialmente en memoria. El potencial terapéutico de los estrógenos en la esquizofrenia es cada vez más reconocido. El raloxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM), que parece actuar de manera similar a los estrógenos conjugados en los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos del cerebro, y puede ser una mejor opción terapéutica, ya que no tiene los efectos negativos de los estrógenos sobre el tejido mamario y el tejido uterino.

Objetivos:

- Evaluar el efecto del raloxifeno como tratamiento adyuvante para los síntomas cognitivos en las mujeres postmenopáusicas con esquizofrenia.
- Evaluar la asociación entre la psicopatología y el funcionamiento neuropsicológico, tras el tratamiento.
- Conocer el efecto tras la retirada del fármaco y posterior reintroducción

Métodos:

Artículo 1: Ensayo clínico de 12 semanas, doble ciego, aleatorizado, con grupos paralelos, controlado con placebo. Las pacientes fueron reclutadas de las unidades de hospitalización y consultas externas del Parc Sanitari Sant Joan de Deu y la Corporación Sanitaria Parc Taulí. Treinta y tres mujeres postmenopáusicas con esquizofrenia (DSM-IV-TR) fueron aleatorizadas a recibir raloxifeno (16 mujeres) o placebo (17 mujeres). Las medidas de eficacia son: tests de memoria, tests de atención y de funcionamiento ejecutivo. Se evaluaron al inicio y en la semana 12.

Artículo 2: A través de la metodología de caso único se ha explorado cómo podría actuar el raloxifeno sobre síntomas clínicos y funcionamiento neuropsicológico, de una mujer postmenopáusica con esquizofrenia. Se ha realizado un periodo de seguimiento

de 12 meses, donde se evaluaba también el efecto de la retirada del fármaco y posterior reintroducción, dado que ningún estudio lo había investigado. En este caso los resultados de eficacia se compararon con valores normalizados de los diferentes tests.

Resultados

Artículo 1:

Los grupos fueron homogéneos en cada una de las variables relevantes al inicio del tratamiento. Las pacientes tratadas con raloxifeno obtuvieron mejores resultados en áreas relacionadas con el funcionamiento ejecutivo y aspectos relacionados con la memoria. Dicha mejora no correlacionó con la mejoría clínica.

Artículo 2:

Respecto las variables neuropsicológicas se tomaron medidas en el momento basal, a los 6 meses y los 3 meses sin tratamiento. No se tomaron medidas tras la reintroducción del raloxifeno 60 mg. Encontramos una mejora clínicamente relevante a los 6 meses de tratamiento en el parámetro de resistencia a la interferencia del test de Stroop y en el test de velocidad de procesamiento del TMT-A. El resto de parámetros se mantuvieron sin cambios. A los 3 meses de retirar el tratamiento hubo un empeoramiento clínicamente relevante en el test de Stroop (interferencia) y en el test de evocación de palabras, bajando a rendimientos peores que en el nivel basal. El resto de parámetros evaluados se mantuvieron estables.

Conclusiones

- El raloxifeno parece tener un efecto positivo sobre algunas funciones cognitivas en mujeres postmenopáusicas que padecen esquizofrenia.
- Las funciones que mejoran son: áreas de la memoria verbal, la velocidad de procesamiento y algunas funciones ejecutivas, como resistencia a la interferencia y evocación fonética.
- No hay asociación clara de que la mejoría de las funciones cognitivas se relacione con la mejoría de los síntomas clínicos.
- La retirada del fármaco podría ocasionar de nuevo un empeoramiento de los síntomas cognitivos y clínicos.

RESUM EN CATALÀ: Efecte del raloxifè sobre el funcionament neuropsicològic en dones amb esquizofrènia postmenopàusiques.

Introducció

Els estudis de teràpia estrogènica en dones postmenopàusiques proporcionen proves d'un efecte de les hormones sexuals sobre la funció cognitiva. Els estrògens han demostrat alguna utilitat per prevenir el declivi normal relacionat amb l'edat a les funcions cognitives, especialment en memòria. El potencial terapèutic dels estrògens en l'esquizofrènia és cada vegada més reconegut. El raloxifè és un modulador selectiu dels receptors d'estrogènics (SERM), que sembla actuar de manera similar als estrògens conjugats en els sistemes de dopaminèrgics i serotoninèrgics del cervell, i pot ser una millor opció terapèutica ja que no té els possibles efectes negatius dels estrògens sobre el teixit mamari i el teixit uterí.

Objectius:

- Avaluar l'efecte de raloxifè com a tractament adjuvant per als símptomes cognitius en les dones postmenopàusiques amb esquizofrènia.
- Conèixer l'associació entre la psicopatologia i el rendiment neuropsicològic, després del tractament.
- Conèixer l'efecte després de la retirada del fàrmac i posterior reintroducció

Mètodes:

Article 1: Assaig clínic de 12 setmanes, doble cec, aleatoritzat, amb grups paral·lels, controlat amb placebo. Les pacients van ser reclutades de les unitats d'hospitalització i consultes externes de Parc Sant Joan de Déu i la Corporació Sanitària Parc Taulí. Trenta-tres dones postmenopàusiques amb esquizofrènia (DSM-IV-TR) van ser aleatoritzades a rebre raloxifè (16 dones) o placebo (17 dones). Les mesures d'eficàcia són: tests de memòria, tests d'atenció i de funcionament executiu. Es van avaluar a l'inici i a la setmana 12.

Article 2: A través de la metodologia de cas únic s'ha explorat com podria actuar el raloxifè sobre símptomes clínics i funcionament neuropsicològic, d'una dona postmenopàusica amb esquizofrènia. S'ha realitzat un període de seguiment de 12

mesos, on s'avaluava també l'efecte de la retirada del fàrmac i posterior reintroducció, donat que cap estudi ho havia investigat. En aquest cas els resultats d'eficàcia es van comparar amb valors normalitzats dels diferents tests.

Resultats

Article 1:

Els grups són homogenis en cadascuna de les variables rellevants a l'inici del tractament. Les pacients tractades amb raloxifè van obtenir millors resultats en àrees relacionades amb el funcionament executiu i aspectes relacionats amb la memòria. Aquesta millora no correlaciona amb la millora clínica.

Article 2:

Respecte les variables neuropsicològiques es van prendre mesures en el moment basal, als 6 mesos i als 3 mesos sense tractament. No es tenen mesures després de la reintroducció del raloxifè 60 mg. Vam trobar una millora clínicament rellevant als 6 mesos de tractament en el paràmetre de resistència a la interferència del test de Stroop, i en el test de velocitat de processament del TMT-A. La resta de paràmetres es van mantenir sense canvis. Als 3 mesos de retirar el tractament va haver un empitjorament clínicament rellevant en el test d'Stroop (interferència) i en el test d'evocació de paraules, baixant a rendiments pitjors que en el nivell basal. La resta de paràmetres avaluats es van mantenir estables.

Conclusions

- El raloxifè sembla tenir un efecte positiu sobre algunes funcions cognitives en dones postmenopàusiques que pateixen esquizofrènia.
- Les funcions que milloren són: aspectes de la memòria verbal, la velocitat de processament i algunes funcions executives, com la resistència a la interferència i l'evocació fonètica.
- No hi ha associació clara que la milloria de les funcions cognitives es relacioni amb la milloria dels símptomes clínics.
- La retirada del fàrmac podria produir un empitjorament dels símptomes cognitius i clínics.

ABSTRACT (English): Effect of raloxifene on the neuropsychological functioning of post-menopausal women with schizophrenia

Introduction

Studies of estrogen therapy in postmenopausal women have demonstrated the effect of sex hormones on cognitive function. Estrogens have been shown to be useful in preventing the normal decline in cognitive function, especially that of memory, associated with age. The therapeutic potential of estrogens is increasingly being recognized. Raloxifene is a selective estrogen receptor modulator (SERM) that appears to act in a similar way to conjugated estrogens in the dopaminergic and serotonergic systems of the brain, and it may be a preferable therapeutic option, since it does not have the possible negative effects of estrogens on mammary and uterine tissue.

Objectives:

- To evaluate the usefulness of raloxifene as an adjuvant treatment for the cognitive symptoms of post-menopausal women with schizophrenia.
- To better understand the relationship between psychopathological improvement and cognitive results.
- To learn of the effects following withdrawal of the drug and its subsequent reintroduction.

Methods:

Article 1: Randomized 12-week double-blind clinical trial with parallel groups, controlled with placebo. The patients were recruited from the hospital units and outpatient clinics of the Parc Sant Joan de Déu, and the Corporació Sanitària Parc Taulí,. Thirty-three post-menopausal women with schizophrenia (DSM-IV-TR) were randomized to receive raloxifene (16 women) or placebo (17 women). Efficacy was measured with memory tests, attention tests, and executive functioning tests. Participants were assessed at the outset and at week twelve.

Article 2: Based on the single-case methodology we explored how raloxifene might act upon clinical symptoms and neuropsychological functioning in a post-menopausal woman with schizophrenia. With a twelve-month follow-up period it was possible also

to evaluate the effect of withdrawal of the drug and its subsequent reintroduction, which no prior study had examined. In this case the results for efficacy were compared with normalized values of different tests.

Results

Article 1:

The groups were homogeneous in each of the relevant variables at the outset of treatment. The addition of raloxifene to regular antipsychotic treatment showed:

We found significant differences in any aspects of memory and executive function. Patients treated with raloxifene do better in areas related to executive functioning and memory aspects. This improvement does not correlate with clinical improvement.

Article 2:

Regarding the neuropsychological variables, measurement was carried out at baseline, 6 months, and 3 months without treatment. We do not have measurements following the reintroduction of raloxifene 60 mg. We found clinically relevant improvement at 6 months of treatment in the parameter of resistance to interference in the Stroop test, and in the test of processing speed of the TMT-A. The other parameters showed no change. At 3 months following withdrawal of treatment there was a clinically relevant worsening on the Stroop test (interference) and on the word eliciting test, with performance dipping below baseline levels. The other parameters remained stable.

Conclusions

- Raloxifene seems to have a positive effect on some cognitive functions in post-menopausal women suffering schizophrenia.
- The functions that improved seem to be those related to verbal memory, processing speed, and executive functions such as resistance to interference and phonetic fluency.
- There was no clear correlation between improvement in cognitive function and improvement in clinical symptoms.
- Following the withdrawal of the medication, there may be a worsening of cognitive and clinical symptoms.

Contenido

1. Introducción	1
1.1. Neuropsicología de la esquizofrenia.....	1
1.2. Hipótesis estrogénica y diferencias de género en la esquizofrenia.....	4
1.3. Estrógenos y cognición.....	6
1.4. El raloxifeno como tratamiento de síntomas cognitivos y psicopatológicos.....	7
2. Planteamiento y metodología general	10
3. Artículos	13
Artículo 1: Effects of raloxifene on cognition in postmenopausal women with schizophrenia: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial.....	13
Artículo 2: The effect of raloxifene on symptoms and cognitive functioning in a postmenopausal schizophrenia patient: a case report	13
4. Discusión	14
5. Limitaciones y líneas de continuidad	19
6. Conclusiones.....	21
7. Bibliografía.....	23
8. Anexos.....	31
Artículo A (previo): Raloxifene as an adjunctive treatment for postmenopausal women with schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.	31

1. Introducción

1.1. Neuropsicología de la esquizofrenia

La esquizofrenia es una enfermedad crónica que tiene un impacto significativo a nivel psicopatológico, de funcionamiento social y de la cognición. La medicación antipsicótica puede mejorar los síntomas positivos de la enfermedad notablemente, pero los síntomas negativos y cognitivos suelen persistir. Así pues, durante las últimas 2 décadas se están poniendo esfuerzos en programas y tratamientos psicológicos y farmacológicos para intentar intervenir sobre éstos y en consecuencia mejorar la calidad de vida de las personas afectadas de esquizofrenia (Kirkpatrick, Fenton, Carpenter, & Marder, 2006), (Tandon, Nasrallah, & Keshavan, 2010).

Respecto a los déficits cognitivos en la esquizofrenia, Emil Kraepelin, fue el primer autor que en 1896 identificó la “Demencia Precoz” como una enfermedad con características distintivas con presencia de afectación mnésica y atencional en su libro "Psiquiatría Clínica". En posteriores ediciones revisó sus primeras conclusiones postulando que "existía un característico y progresivo, pero no muy importante, deterioro de la memoria desde el inicio de la enfermedad" (Kraepelin, 1902), distinguiendo entre la memoria retrógrada, intacta en los pacientes esquizofrénicos, y la memoria anterógrada, que sí se encontraba afectada. En la octava edición revisó este argumento afirmando que "la memoria estaba comparativamente poco alterada" (Kraepelin, 1913). Y en la última edición atribuyó el bajo rendimiento de los pacientes en pruebas de memoria a los déficits atencionales. Kraepelin documentó la presencia de deterioro en las funciones ejecutivas de los pacientes con esquizofrenia, describiendo alteraciones en el juicio, planificación, anticipación, resolución de problemas, y conductas dirigidas hacia una meta. Describió déficits en el control cognitivo, incluyendo la meta-atención, el autocuestionamiento, el autocontrol, la autocorrección, la autoevaluación, y la autorregulación (R F Zec, 1995).

No obstante, toda la primera mitad del siglo XX y hasta los años 70 se perdió interés por estos déficits cognitivos, atribuyéndolos a que eran secundarios a los trastornos del pensamiento derivados de la enfermedad o a problemas motivacionales de las personas con esquizofrenia. A consecuencia de estas teorías, se descartó la evaluación neuropsicológica como herramienta útil en el campo de los trastornos psiquiátricos, entre ellas la esquizofrenia (Randolph, C., Goldberg, T.E. y Weinberger, 1993).

A finales de los años 70 aparecieron varias publicaciones que reportaban que los pacientes con esquizofrenia obtenían puntuaciones en pruebas neuropsicológicas que eran muy similares a pacientes con daño cerebral adquirido (Heaton, Baade, & Johnson, 1978), (Malec, 1978), (Goldstein & Kyc, 1978). Así pues, estos hallazgos sugirieron la posibilidad de que hubiese un proceso neuropatológico intrínseco en la esquizofrenia. Estudios posteriores, apoyaron la idea de que podría haber una disfunción cerebral que afectase directamente al componente cognitivo (Heinrichs, 1993) y no se debiese a factores motivacionales, trastornos de pensamiento, efectos secundarios de la medicación ni a la institucionalización, como habían planteado varios autores (Heaton et al., 1979). Gracias a las técnicas de neuroimagen estructural y funcional, estas nuevas teorías neuropatológicas tuvieron más apoyo.

Shelton y Weinberger mediante el uso de la tomografía computarizada (TC) mostraron que los pacientes con esquizofrenia tenían unos ventrículos cerebrales mayores que los controles (Shelton RC, 1986). Esto también fue confirmado por varios estudios con resonancia magnética (RM), confirmando de manera empírica la presencia de anomalías a nivel de la estructura cerebral de los pacientes con esquizofrenia (Weinberger, Zigun, Bartley, Jones, & Torrey, 1992), (Nestor et al., 1993), (Seidman et al., 1994), (Andreasen et al., 1994).

Por otro lado, varios estudios encontraron una correlación negativa entre el tamaño de los ventrículos y el deterioro cognitivo detectado por los tests neuropsicológicos (Lawson, Waldman, & Weinberger, 1988), (Buchanan et al., 1994), (Hemsley, 1994).

Las técnicas de neuroimagen funcional (SPECT y TEP) permitieron detectar una asociación entre el deterioro cognitivo y la baja activación del lóbulo frontal, la hipofrontalidad (Ebmeier et al., 1993), (Frith, 1995), (Morice & Delahunty, 1996). No obstante respecto la hipofrontalidad existen hallazgos contradictorios (Buchsbaum, 1990a), (Buchsbaum, 1990b).

Así pues, las técnicas de neuroimagen han permitido encontrar la presencia de anomalías estructurales y funcionales en el cerebro de la persona con esquizofrenia. Se han hallado tanto alteraciones corticales como subcorticales, y de manera general se podrían resumir en:

(a) Disminución del volumen craneal; (b) Disminución del volumen de sustancia gris; (c) Disminución del volumen cerebral; (d) Disminución del volumen frontal; (e) Disminución del volumen temporal, y (e) Disminución de la densidad tisular.

Por otro lado, y de manera complementaria, en el área de la bioquímica de la esquizofrenia se ha hallado que puede haber diversas sustancias químicas implicadas en las alteraciones conductuales y cognitivas de las personas con esquizofrenia. Especialmente el estudio sobre las alteraciones de diferentes monoaminas, principalmente la dopamina, la noradrenalina y la serotonina han sido de las que más se ha publicado en las últimas décadas (Angrist, Sathananthan, Wilk, & Gershon, 1974), (Carlsson, 1978).

Así pues, en los últimos años parece haberse llegado al consenso de que las alteraciones en el funcionamiento neuropsicológico, son una característica intrínseca a la esquizofrenia y no consecuencia de otros síntomas, ni secundarios a la medicación ni a otros aspectos del curso de la enfermedad (Kremen, Seidman, Faraone, Toomey, & Tsuang, 2000), (Elvevag & Goldberg, 2000). El perfil neuropsicológico en la esquizofrenia se caracteriza principalmente por alteraciones en atención, velocidad de procesamiento, memoria, y funciones ejecutivas, aunque en algunos pacientes también se ha observado una afectación generalizada (Heinrichs & Zakzanis, 1998), (Fioravanti, Bianchi, & Cinti, 2012) lo cual se atribuye a la conocida heterogeneidad clínica de la enfermedad (Rund & Borg, 1999).

Una de las cuestiones a las que no se ha conseguido dar respuesta en relación con el deterioro cognitivo de la esquizofrenia, es sobre su evolución a lo largo del curso de la enfermedad, habiéndose planteado hipótesis alternativas, como que su evolución es estática o por otro lado, que sigue un curso de deterioro, lento, pero progresivo.

En la actualidad, disponemos de múltiples estudios que encuentran una fuerte asociación entre las disfunciones ejecutivas y los trastornos del espectro de la esquizofrenia (Bersani, Clemente, Gherardelli, & Pancheri, 2004), (Vargas, 2004). Estos déficits ejecutivos parecen estar muy relacionados con los síntomas negativos (Ihara, Berrios, & McKenna, 2003), (Farreny, Aguado, Ochoa, Haro, & Usall, 2013). En la línea de la heterogeneidad de la esquizofrenia se encuentra un diferente perfil de funcionamiento ejecutivo para los sujetos con un primer episodio y para los que tienen una esquizofrenia bien establecida (Chan, Chen, & Law, 2006). Este déficit ejecutivo, según recientes estudios, parece formar parte de un déficit cognitivo más generalizado (Henry & Crawford, 2005).

En cuanto a las disfunciones atencionales el patrón de deterioro difiere en los distintos subgrupos de pacientes. Los pacientes más crónicos (sintomatología de predominio negativo) realizan más errores de omisión, es decir, no responden cuando tienen que hacerlo pues no consiguen estar atentos al estímulo diana; mientras que los pacientes agudos (sintomatología predominantemente positiva) realizan más errores de comisión, respondiendo cuando no tienen que hacerlo, pues muestran más problemas de atención selectiva e inhibición (Unturbe Sanchiz, 2006).

En cuanto al deterioro de la memoria, Weiss y Heckers resumen así los siguientes hallazgos (Weiss & Heckers, 2001):

- (i) A pesar de que la esquizofrenia está asociada a un amplio espectro de disfunciones cognitivas, los déficits en memoria están especialmente pronunciados.
- (ii) Los déficits de memoria declarativa son los más consistentes y llamativos. La memoria no declarativa incluyendo el priming perceptivo y la memoria procedimental aparecen relativamente intactos.
- (iii) En el ámbito de la memoria declarativa parece haber un déficit tanto en memoria episódica como semántica, aunque existe mayor evidencia para el primer tipo.
- (iv) La evocación libre está más afectada que el reconocimiento.
- (v) Las alteraciones de la evocación se han atribuido a problemas en la organización semántica respecto a la codificación o problemas en las estrategias para la evocación de la información consolidada.
- (vi) Los déficits de memoria no son atribuibles sólo a la falta de motivación, la distraibilidad relacionada con los síntomas positivos o los efectos de los fármacos.
- (vii) La disfunción en memoria verbal es el mejor predictor del funcionamiento social.
- (viii) No se han encontrado estudios que analicen estas dificultades en relación a los diferentes subgrupos de pacientes.

1.2. Hipótesis estrogénica y diferencias de género en la esquizofrenia

Las diferencias de género en esquizofrenia son un aspecto importante y ampliamente estudiado en estas últimas décadas. Se ha hallado que la esquizofrenia es menos frecuente en

mujeres y que éstas tienen una edad de inicio más tardía, y en general un mejor pronóstico (Leung & Chue, 2000), (Häfner, 2003), (Ochoa, Usall, Cobo, Labad, & Kulkarni, 2012). También las mujeres presentan menos sintomatología negativa que los hombres y sin embargo tienen más síntomas afectivos.

Una de las teorías que se han desarrollado para explicar las diferencias de género en la esquizofrenia es la “hipótesis estrogénica”, que postula que existe un efecto protector de los estrógenos en mujeres que tienen una vulnerabilidad a presentar dicha enfermedad (Seeman & Lang, 1990). La hipótesis estrogénica de la esquizofrenia ha sido contrastada en diversos estudios epidemiológicos que han hallado que los niveles de estrógenos en mujeres con esquizofrenia son significativamente más bajos que en mujeres sanas (A Riecher-Rössler, Häfner, Stumbaum, Maurer, & Schmidt, 1994). Además, el inicio de la enfermedad o las recaídas aparecían con más frecuencia coincidiendo con las fases del ciclo menstrual con niveles bajos de estrógenos. La aparición de esquizofrenia tardía en mujeres (más frecuente que en varones), (Castle, Sham, & Murray, 1998) parece estar relacionada con la disminución de las concentraciones de estrógenos que se produce durante la menopausia.

En cuanto a diferencias en funcionamiento neuropsicológico respecto hombres y mujeres con esquizofrenia, encontramos una marcada heterogeneidad de resultados. Algunos estudios no encuentran diferencias de género más allá de las que se encontrarían en población general (Ayasa-Arriola et al., 2014), sin embargo otros encuentran que el funcionamiento es mejor en memoria verbal para las mujeres y los hombres son más rápidos en cuanto la velocidad de procesamiento o áreas visuoespaciales (Ittig et al., 2015), (Han et al., 2012). En el estudio de Gopal concluyen que los hombres con esquizofrenia presentan más alteraciones cognitivas y el proceso degenerativo es más severo que en las mujeres, además de que las alteraciones son más focalizadas y más lateralizadas (Gopal, 2005). Otros estudios apuntan a la posibilidad de que dichas diferencias estén relacionada con la psicopatología específica, en concreto si hay más o menos presencia de sintomatología afectiva (Zanelli et al., 2013).

Una revisión sobre el tema del año 2013 concluye que parece que existe una tendencia a un mejor funcionamiento neuropsicológico de las mujeres con esquizofrenia respecto a los hombres, pero que estas diferencias son muy leves, escasamente significativas y es necesario seguir investigando sobre el tema para poder extraer conclusiones (Krysta, Murawiec, Klasik, Wiglusz, & Krupka-Matuszczyk, 2013).

1.3. Estrógenos y cognición

Durante los últimos años se han acumulado evidencias de la actividad de los estrógenos en el cerebro. Se sabe que juegan un rol fundamental en la modulación de la excitabilidad neuronal, en la plasticidad sináptica, inducen la supervivencia neuronal, bloquean mecanismos de muerte neuronal, mejoran la expresión ante respuestas regenerativas y participan en la regulación y desarrollo neuronal (Audesirk, Cabell, Kern, & Audesirk, 2003), (Ciriza, Carrero, Azcoitia, Lundeen, & Garcia-Segura, 2004), (DonCarlos, Azcoitia, & Garcia-Segura, 2009).

Se han realizado numerosos estudios de experimentación animal, que han mostrado que los estrógenos tienen un efecto modulador en el sistema dopaminérgico del cerebro (Di Paolo, Bedard, & Bedard, 1989), (Hafner, Behrens, De Vry, & Gattaz, 1991) y que también tiene un impacto en la actividad serotoninérgica (Moses et al., 2000).

También se sabe que varios estrógenos pueden funcionar como antioxidantes si presentan un grupo hidroxilo intacto en un anillo concreto de la molécula esteroide (Behl et al., 1997). Esto puede tener relevancia clínica debido a que las enfermedades neurodegenerativas cursan con estrés oxidativo, y por tanto los estrógenos podrían regular esta respuesta inflamatoria del Sistema Nervioso Central (SNC).

Se ha demostrado su rol en SNC en procesos relacionados con la cognición, especialmente en memoria y capacidad de aprendizaje, modulación del estado de ánimo y otros procesos mentales. Especialmente destacan estudios que evalúan los efectos de los estrógenos en mujeres con patología psiquiátrica y otros que evalúan los efectos sobre el deterioro cognitivo en población general (Ronald F Zec & Trivedi, 2002), (Terauchi et al., 2011), (Anita Riecher-Rössler & Kulkarni, 2011), (Craig & Murphy, 2010).

Se han realizado diversos estudios que evalúan la eficacia de la terapia estrogénica en mujeres postmenopáusicas y varios sugieren una asociación positiva entre el funcionamiento cognitivo y la terapia de reemplazo estrogénica hallándose mejoras especialmente en memoria (Sherwin, 1988), (Duff & Hampson, 2000). Sin embargo otros estudios no lo hallan (Haskell, Richardson, & Horwitz, 1997). Estas diferencias podrían deberse a la heterogeneidad de las metodologías utilizadas, a diferencias étnicas y otros factores que no se hayan podido controlar.

No obstante la utilización del tratamiento estrogénico parece tener importantes contraindicaciones sobre el tejido mamario y uterino para su mantenimiento dado el riesgo de incremento de cáncer a largo plazo (Steinberg et al., 1991), (Chlebowski et al., 2009). Por ello, los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM) podrían ser una mejor opción.

1.4. El raloxifeno como tratamiento de síntomas cognitivos y psicopatológicos

El **raloxifeno**, es un modulador selectivo de los receptores de los estrógenos, que actúa de forma similar a los estrógenos conjugados en los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos del cerebro, y actúa como agonista sobre huesos y como antagonista sobre tejido mamario y uterino, evitando así los efectos negativos de los estrógenos (Steinberg et al., 1991).

Los efectos del raloxifeno sobre SNC están aún por esclarecer totalmente, pero recientes estudios de neuroimagen y de experimentación básica y clínica en personas sanas están aportando conocimiento sobre el tema. Algunos de los datos más interesantes son:

En un estudio con ratas ovariectomizadas, se encontró que el raloxifeno y el tamoxifeno incrementaron la densidad de las espinas dendríticas de las neuronas piramidales de áreas prelímbicas e infralímbicas y también de prefrontal (Velazquez-Zamora, Garcia-Segura, & Gonzalez-Burgos, 2012).

Respecto los estudios de intervención con raloxifeno, a continuación explicamos algunos de los más relevantes:

En el estudio de Neele (Neele et al., 2001), mediante la metodología de ensayo clínico aleatorizado a 3 meses, con el uso de técnicas de neuroimagen, encontraron cambios en los patrones de activación cortical en áreas frontales durante una tarea de memorización visual, en un grupo de mujeres postmenopáusicas tratadas con raloxifeno 60 mg/día respecto el grupo placebo.

Y en el estudio de Goekoop, también mediante la metodología de ensayo clínico aleatorizado de 3 meses de duración y llevado a cabo con una muestra de hombres de edad avanzada, encontraron que el raloxifeno 120mg/día podía estar actuando en tareas que implicaban el área prefrontal, circunvolución anterior cingulada y área occipital, todas a

nivel bilateral. No se encontraban diferencias a nivel de áreas mediotemporales (Goekoop et al., 2006).

En 2013 Yang, agrupando parte de estos estudios anteriormente comentados, publicó una revisión sistemática donde concluía que el raloxifeno 60 mg/día podía mejorar la memoria verbal, y en dosis de 120 mg/día producía un decremento del 33% en el riesgo del deterioro cognitivo leve y también menor riesgo de enfermedad de Alzheimer; sin embargo no producía ningún efecto sobre sintomatología depresiva, ansiedad, trastornos del sueño, función sexual y síntomas vasomotores (Yang, Yu, & Zhang, 2013).

Por otro lado, en el Estudio de Yaffe (Yaffe et al., 2001), no encontraron diferencias significativas mediante la metodología de ensayo clínico aleatorizado en un grupo de 7478 mujeres postmenopáusicas tratadas con raloxifeno en diferentes dosis (60mg/día, 120mg/día) o placebo, pero sí que encontraron tendencias al menor declive cognitivo, en áreas relacionadas con la atención y la memoria en las pacientes del grupo raloxifeno. En cambio en un subanálisis con las pacientes mayores de 70 años, sí que encontraron diferencias a favor del grupo raloxifeno.

En 2011, Usall (Usall et al., 2011) publicó un estudio con el objetivo principal de valorar el efecto del raloxifeno 60 mg/día sobre la psicopatología en pacientes con esquizofrenia mediante la escala “The Positive and Negative Syndrome Scale” (PANSS) (Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987). Se encontró un efecto a favor del grupo raloxifeno a nivel de síntomas positivos, negativos y psicopatología general. En el estudio de Kulkarni con raloxifeno 120 mg (Kulkarni et al., 2010) se encontraron mejorías en síntomas positivos y negativos; sin embargo no se encontraron dichas diferencias en las pacientes que tomaban 60 mg/día, respecto el grupo placebo. Kianimehr en 2014 solo encontró mejorías con raloxifeno 120 mg a nivel de síntomas positivos en un grupo de mujeres postmenopáusicas con esquizofrenia (Kianimehr et al., 2014), y Khodaie-Ardakani recientemente en 2015, en un grupo de hombres con esquizofrenia tratados durante 8 semanas con raloxifeno adyuvante a 120 mg/día, encontró diferencias a favor del grupo raloxifeno en la mejora de síntomas negativos y psicopatología general (Khodaie-Ardakani et al., 2015).

Sin embargo, hasta el año 2014 no se había publicado ningún ensayo clínico evaluando la influencia del raloxifeno a nivel cognitivo en pacientes con esquizofrenia. Solo encontramos 2 publicaciones que abordan el tema. Por un lado, el estudio planteado como “*case report*” de Wong en 2003, en el que 6 pacientes diagnosticadas de esquizofrenia en la

postmenopausia eran tratadas de manera aleatoria con placebo y raloxifeno mediante diseño cruzado durante 2 periodos de 8 semanas. Las pacientes tratadas con raloxifeno obtuvieron mejoras respecto al grupo placebo en la prueba de memoria California Verbal Learning Test (Wong, Seeman, & Shapiro). Por otro lado, en el 2008 Kulkarni presentó un estudio de caso único en el que a una mujer con esquizofrenia en fase postmenopáusica se le administró, de manera adyuvante a su tratamiento antipsicótico habitual, 120 mg/día de raloxifeno durante 12 semanas, y al finalizar el tratamiento se evidenció mejora en memoria verbal y en velocidad de psicomotora (Kulkarni et al., 2008).

Así pues, en 2014 Huerta-Ramos publicó el primer ensayo clínico que exploraba la eficacia del raloxifeno sobre los síntomas cognitivos en un grupo de mujeres con esquizofrenia. Se administró raloxifeno 60 mg/día versus placebo a un grupo de 33 mujeres durante un periodo de 12 semanas, observándose mejoras significativas en algunos aspectos de la memoria verbal y de las funciones ejecutivas en las mujeres tratadas con raloxifeno (Huerta-Ramos et al., 2014). Dicho artículo forma parte de esta tesis doctoral.

Recientemente Weickert acaba de publicar el segundo ensayo clínico que evalúa el efecto del raloxifeno sobre un grupo de 79 mujeres con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Tras la administración de manera adyuvante del raloxifeno 120 mg/día durante un periodo de 13 semanas se ha encontrado una mejora significativa en memoria verbal y atención/velocidad de procesamiento (Weickert et al., 2015).

También en 2015, Huerta-Ramos publicó el primer estudio, mediante la metodología de estudio de caso único, en el que se añadía un periodo de seguimiento tras la retirada del raloxifeno (Huerta-Ramos, Ochoa, Roca, Miquel, & Usall, 2015), ya que ninguno de los estudios anteriormente comentados han aportado datos sobre este tema. Dicho artículo también forma parte de esta tesis doctoral.

2. Planteamiento y metodología general

Esta tesis está formada por 2 artículos principales y otro anexo previo.

En el **artículo 1** los objetivos son: en primer lugar, evaluar la eficacia del raloxifeno como adyuvante del tratamiento antipsicótico en el funcionamiento neuropsicológico de las mujeres postmenopáusicas con esquizofrenia; secundariamente, miramos la relación entre la mejora psicopatológica y los resultados cognitivos.

Dichos objetivos se han llevado a término mediante la metodología de ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado con doble ciego y grupos paralelos de 12 semanas de duración.

Se calculó un tamaño muestral de 35 pacientes, donde las pérdidas no deberían ser superiores al 20%. Se aleatorizaron un total de 33 pacientes, mediante un diseño por bloques, desde la farmacia del hospital, siendo todas las personas implicadas ciegas al tratamiento. Las mujeres participantes fueron reclutadas de los centros de salud mental y diferentes unidades de larga estancia hospitalaria del Parc Sanitari Sant Joan de Déu (Barcelona) y la Corporació Sanitària Parc Taulí (Sabadell).

Los criterios de inclusión fueron: mujeres con diagnóstico de esquizofrenia, según criterios de DSM-IV-TR, postmenopáusicas (menopausia se definió como amenorrea espontánea de mínimo un año y niveles de la hormona folículo estimulante (FSH) $> 20\text{IU} / \text{L.}$), estables en cuanto a su medicación antipsicótica (por lo menos un mes antes del inicio del estudio y sin cambios durante el estudio) y la presencia de importantes síntomas negativos (que se definió como una o más puntuaciones de los síntomas negativos de más de 4 en la PANSS).

Los criterios de exclusión fueron: abuso de sustancias/dependencia de diagnóstico en los últimos seis meses, diagnóstico de discapacidad intelectual, alteraciones endocrinas relacionadas con las hormonas sexuales, enfermedades hepáticas agudas, insuficiencia renal, antecedentes de tromboembolismo, cáncer de mama, sangrado uterino anormal o accidente cerebrovascular, que estuviesen tomando la terapia de reemplazo hormonal y con un estabilizador del ánimo que no pudiese ser interrumpido. Se realizó análisis de sangre para determinar los niveles hormonales de FSH y el estado de salud general.

El estudio recibió la aprobación de junta de revisión institucional (IRB). El ensayo se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y revisiones posteriores.

La evaluación neuropsicológica de las pacientes tuvo lugar al inicio y en la semana 12. Se administró previamente un cuestionario sociodemográfico con la finalidad de poder controlar posibles variables confusoras. Los test clínicos se administraron también, en el momento basal y final, con la finalidad de controlar posibles interacciones o efectos secundarios.

Respecto el análisis estadístico, se miró la homogeneidad de las características basales de la muestra, con la prueba t de Student o con la prueba de Chi-cuadrado, dependiendo del tipo de variable. La comparación de las diferencias encontradas en los grupos placebo y raloxifeno entre el inicio y la evaluación final, se realizó con la prueba t de Student.

Se controló por dosis de antipsicótico y presencia de tratamiento con antidepresivos.

En el **artículo 2**, a través de la metodología de caso único, se ha explorado como podría actuar el raloxifeno sobre síntomas clínicos, funcionamiento neuropsicológico con un periodo de seguimiento más largo, y finalmente, el efecto tras la retirada del fármaco y posterior reintroducción (12 meses en total), ya que ninguno de los estudios anteriormente citados lo había investigado. Los criterios de inclusión y de exclusión fueron los mismos que los del primer artículo. En este caso los resultados de eficacia se han comparado con valores normalizados de los diferentes tests.

Las hipótesis de trabajo que nos planteamos fueron las siguientes:

1. El raloxifeno podría mejorar la cognición de las mujeres esquizofrénicas postmenopáusicas.
2. Las mejoras en la cognición podrían ser independientes de la psicopatología.
3. La retirada del raloxifeno podría ocasionar la pérdida del efecto positivo.

3. Artículos

Artículo 1: Effects of raloxifene on cognition in postmenopausal women with schizophrenia: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial

Huerta-Ramos E, Iniesta R, Ochoa S, Cobo J, Miquel E, Roca M, Serrano-Blanco A, Teba F, Usall J.

Effects of raloxifene on cognition in postmenopausal women with schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.

Eur Neuropsychopharmacol. 2014 Feb;24(2):223-31. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.11.012.

Epub 2013 Dec 1. Erratum in: Eur Neuropsychopharmacol. 2015 Jun;25(6):966.

Artículo 2: The effect of raloxifene on symptoms and cognitive functioning in a postmenopausal schizophrenia patient: a case report

Huerta-Ramos E, Ochoa S, Roca M, Miquel E, Usall J.

The effect of raloxifene on symptoms and cognitive functioning in a postmenopausal schizophrenia patient: a case report.

Arch Womens Ment Health. 2015 Apr;18(2):259-61

4. Discusión

La presente tesis doctoral tiene como base 2 supuestos:

Por un lado, el potencial efecto protector de los estrógenos sobre las funciones cognitivas, en nuestro caso, en mujeres postmenopáusicas con esquizofrenia.

Por otro lado, la hipótesis “estrogénica” de la esquizofrenia, que postula que los estrógenos tienen un efecto protector en las mujeres que padecen dicha enfermedad (Seeman & Lang, 1990), y estos podrían ser relevantes tanto en el inicio de la enfermedad como en las recaídas, ya que se dan con más frecuencia en fases del ciclo menstrual con niveles más bajos de estrógenos (A Riecher-Rössler et al., 1994).

Los SERM's tienen una mejor tolerancia y menos efectos secundarios que los estrógenos, por lo cual se decidió estudiar el efecto del raloxifeno (60mg/día). Como ya se comentó previamente, se trata de un modulador selectivo de los receptores estrogénicos, que actúa de forma similar a los estrógenos conjugados en los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos del cerebro, pero como agonista sobre tejido óseo y como antagonista sobre tejido mamario y uterino, evitando así los efectos negativos de los estrógenos (Steinberg et al., 1991), (Chlebowski et al., 2009)

En el **artículo 1**, mediante la metodología de ensayo clínico aleatorizado con grupos paralelos, se administró raloxifeno 60 mg/día versus placebo a un grupo de mujeres con esquizofrenia durante un periodo de 12 semanas, y observamos mejoras en algunas de las funciones cognitivas valoradas a favor del grupo raloxifeno. Nuestro estudio sugiere que el raloxifeno tiene un efecto positivo sobre algunos procesos de la memoria verbal y sobre algunos aspectos de las funciones ejecutivas, en comparación con las mujeres que reciben solo la medicación antipsicótica habitual.

Respecto a la memoria verbal, de todas las variables analizadas, encontramos diferencias significativas en el proceso durante el cual se produce la curva de aprendizaje o codificación. Dicha parte de la prueba de memoria estaría relacionada con áreas cerebrales prefrontales. Según las teorías del procesamiento de la información se asume que la memoria se subdivide en distintos procesos fundamentales (Klatzky, 1982) y las diferentes áreas implicadas en las distintas fases del proceso de memoria no jugarían un mismo papel.

Se considera que la región frontal ventrolateral del lóbulo prefrontal, está implicada en los procesos de codificación, y se relacionaría con la actualización y mantenimiento de información; mientras que la región dorsolateral se asociaría a una función de selección, manipulación y monitorización de la información; y por último, la región frontal anterior se asociaría a la selección de procesos y subobjetivos en la realización de tareas (Fletcher, Shallice, & Dolan, 1998), (Fletcher & Henson, 2001).

Dicha mejoría en el proceso de memoria, además de ser estadísticamente significativa, fue clínicamente relevante, mostrando las pacientes tratadas con raloxifeno un rendimiento normativo para su grupo de edad a nivel grupal, mientras que las pacientes tratadas con placebo mantuvieron un rendimiento sin cambios y deficitario.

Otro resultado interesante en relación a la memoria, es que encontramos una tendencia a la significación estadística en el uso de estrategias de memorización de tipo semántico durante la curva de aprendizaje anteriormente mencionada, en las pacientes que estaban tratadas con raloxifeno respecto las del grupo placebo. El uso de las estrategias de memorización, está relacionado con la mejor capacidad de los sujetos para optimizar sus recursos cognitivos (Fletcher et al., 1998), lo cual podría también explicar el mejor rendimiento que hemos encontrado en dicha curva de aprendizaje. El uso de estas estrategias también se relaciona con áreas cerebrales de activación prefrontal dorsolateral, como comentábamos anteriormente (Fletcher & Henson, 2001).

En cambio, no observamos diferencias en ninguna de las variables de memoria a largo plazo ni en la de reconocimiento, que estarían más relacionadas con áreas cerebrales subcorticales, concretamente con el hipocampo (Eichenbaum, 2001).

Por lo que respecta a funciones ejecutivas, en la prueba de evocación fonética también encontramos diferencias a favor del grupo raloxifeno. Dicha prueba también se sabe sensible a áreas de funcionamiento prefrontal, concretamente dorsolateral (Lezak, 1995), (Stuss et al., 1998).

Respecto la prueba de atención Trail Making Test parte A (TMT-A), que valora atención básica y velocidad de procesamiento, también detectamos una tendencia a la significación a favor del grupo raloxifeno, indicando que estas pacientes realizan la prueba con mayor velocidad. Dicha prueba está relacionada también con áreas de funcionamiento prefrontal (Lezak, 1995), (Reitan, R., Wolfson, 1995).

No encontramos diferencias en el resto de variables analizadas, relacionadas con la capacidad de cálculo, de evocación semántica, de memoria a largo plazo y otras pruebas atencionales.

Y respecto el objetivo de valorar si la mejora cognitiva era dependiente de la mejora psicopatológica, encontramos que las correlaciones eran grado moderado-bajo y no resultaban estadísticamente significativas, hecho que apuntaría a que podría tratarse de síntomas independientes y que por lo tanto deben tener estrategias de intervención específicas. Clásicamente se había establecido una relación fuerte entre los síntomas negativos y la cognición, pensando que la cognición era dependiente de estos síntomas. En los últimos años está ganando fuerza la hipótesis de que se tratan de síntomas independientes de una misma enfermedad, y podrían beneficiarse de tratamientos diferenciados (Harvey, Koren, Reichenberg, & Bowie, 2006).

En el **artículo 2**, estudiamos el efecto del raloxifeno 60mg/día en 1 paciente postmenopáusica con esquizofrenia, con seguimiento durante un periodo de 9 meses a nivel neuropsicológico y hasta 12 meses a nivel psicopatológico, en los cuales hay fases donde el tratamiento es “ciego”, dado que la paciente formaba inicialmente parte de otro ensayo clínico con raloxifeno, y hay un periodo con retirada del fármaco y otro de reintroducción del tratamiento.

Se realizó seguimiento a nivel neuropsicológico y clínico:

A nivel psicopatológico, se obtuvo una mejoría clínicamente relevante en las diferentes áreas valoradas por la escala PANSS. Se decidió no abrir el ciego y realizar un seguimiento a los 3 meses sin llevar tratamiento. En dicho seguimiento se detectó que habían reaparecido los síntomas del nivel basal incluso con más severidad, apareciendo también alucinaciones cenestésicas que previamente no se habían referido. Se realizó la abertura del doble ciego, viendo que la paciente había estado en el grupo tratamiento los 6 primeros meses (raloxifeno 60 mg). Así pues, y dado el empeoramiento, se instauró de nuevo raloxifeno 60mg y se hizo de nuevo seguimiento al cabo de 1 mes y al cabo de 3 meses de reintroducir la medicación, observándose de nuevo mejoría progresiva a nivel psicopatológico.

A nivel neuropsicológico, encontramos una mejoría clínicamente relevante a los 6 meses de tratamiento en el parámetro de resistencia a la interferencia del test de Stroop (Stroop, 1935), que valora la capacidad de inhibir respuestas automáticas, y en el test de velocidad de

procesamiento del TMT-A (Reitan, R., Wolfson, 1995), que evalúa la capacidad de rastreo visual rápido. No observamos mejoras en áreas de memoria. A los 3 meses de retirar el tratamiento hubo un empeoramiento clínicamente relevante en el test de Stroop (interferencia), donde previamente había habido mejoras, y en el test de evocación de palabras, que evalúa funciones ejecutivas, empeoró por debajo del nivel basal. Tal y como comentábamos previamente, dichas funciones estarían relacionadas con áreas de funcionamiento prefrontal (Lezak, 1995), (Stuss et al., 1998). Debido al efecto aprendizaje de las pruebas neuropsicológicas, no volvimos a administrar dichos tests tras la reintroducción del fármaco, así que no disponemos de esta información.

Por lo tanto, parece que la introducción de raloxifeno adyuvante 60 mg durante 6 meses a una paciente con esquizofrenia crónica postmenopáusica produjo una mejoría a nivel psicopatológico, tanto en sintomatología positiva, como negativa y general. La retirada del fármaco produjo un empeoramiento a nivel psicopatológico por encima de los niveles basales. A nivel cognitivo, la mejoría se detectó en determinados aspectos relacionados con las funciones ejecutivas, no captando en este caso efecto en funciones mnésicas. También se detectó dicho empeoramiento tras la retirada del fármaco.

Con dicho estudio pretendíamos aportar información sobre si los resultados se mantenían al retirar el tratamiento y durante cuánto tiempo, ya que no hay ningún estudio con raloxifeno que aborde dicho tema.

Así pues, teniendo en cuenta los resultados de ambos estudios, podríamos hipotetizar que a nivel cognitivo, el raloxifeno podría estar actuando en nuestras pacientes en diferentes áreas del lóbulo prefrontal, que afectan a aspectos relacionados con las funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento y procesos de codificación de la memoria. Por otro lado parece no afectar a otras funciones cognitivas ni a otros procesos de memoria a largo plazo.

Estas diferencias en respuesta podrían estar relacionadas con los diferentes modos en que puede actuar el raloxifeno (agonista/antagonista) según el tejido o receptores. Varios mecanismos podrían explicar el efecto positivo del raloxifeno sobre determinados procesos de la memoria, como sería el proceso de codificación y algunas funciones ejecutivas. En modelos de roedores, el raloxifeno se comporta como un agonista de los estrógenos sobre las neuronas y estimula el crecimiento de las neuritas en cultivo e incrementa la actividad de colina acetiltransferasa en hipocampo por tanto favorece a la regeneración neuronal bloqueando los mecanismos de muerte neuronal. También niveles elevados de raloxifeno se

relacionaron con una disminución de los marcadores de daño celular, como comentábamos en la introducción (Audesirk et al., 2003), (Ciriza et al., 2004).

5. Limitaciones y líneas de continuidad

La principal limitación a comentar es que la metodología general del artículo 1 está condicionada por el que inicialmente fue el objetivo principal del ensayo, que era evaluar la respuesta clínica. Dicho artículo previo está incluido en los anexos. Por lo tanto, el tamaño muestral es pequeño dado que fue calculado en relación a la variable principal del ensayo clínico, y no a las escalas neuropsicológicas que aquí se analizan. Aún así, ante la ausencia de estudios previos, se consideró justificado un análisis exploratorio que permitiera realizar una aproximación al funcionamiento del raloxifeno sobre cognición en la población de mujeres con esquizofrenia postmenopáusicas. Nuestro estudio es el primero que explora el uso del raloxifeno como tratamiento sobre la función neuropsicológica en pacientes con esquizofrenia. Por lo tanto, sería importante incrementar tamaños muestrales para asegurar la potencia del estudio. Además, sería recomendable utilizar otros tests neuropsicológicos que pensáramos resultasen especialmente sensibles a los cambios más o menos sutiles en las personas con esquizofrenia crónica, que permitan diferenciar perfiles cognitivos (Cunill, Huerta-Ramos, & Castells, 2013), como por ejemplo el Wisconsin Card Sortig Test (WCST) (Chelune & Baer, 1986). Con frecuencia se suelen utilizar baterías generales de neuropsicología, que pueden ser buenas para la evaluación pero poco sensibles a los cambios, y con una influencia notable de la escolaridad. En el caso de nuestro estudio, parte de la muestra se ha perdido en algunos tests por el hecho de estar influenciados por la escolaridad y no poder ser ejecutados por nuestras pacientes, así como se ha administrado alguna prueba poco sensible a los cambios, como sería el subtest de aritmética.

Así pues, nuestros resultados sugieren que el raloxifeno podría ser un fármaco interesante para poder intervenir sobre el funcionamiento cognitivo de mujeres postmenopáusicas con esquizofrenia crónica. De cara a futuras líneas de investigación, habría que plantear ensayos clínicos con mayor tiempo de duración, ya que 12 semanas es un tiempo escaso para restaurar una función cognitiva o evidenciar una clara mejora neuropsicológica. Es difícil establecer el tiempo necesario exacto, dado que la restauración de una función cognitiva depende de diferentes variables difíciles de controlar (deterioro cognitivo previo, etiología del deterioro, edad, y múltiples factores personales más...) (Sohlberg MM, 1989), pero probablemente con estudios a 6 meses podrían detectarse más cambios.

Otro aspecto interesante sería evaluar si el raloxifeno tiene un efecto igual o similar en población masculina, ya que parece no tener efectos feminizantes y quizás dicha población podría beneficiarse también.

Otro tema de interés sería evaluar si podría ser útil para la población más joven con esquizofrenia. No obstante, podríamos encontrarnos que dicho efecto no fuese el mismo ni en pacientes más jóvenes, ni en pacientes más mayores que las de nuestra muestra. Según la hipótesis de la “ventana crítica”, tal y como postula Henderson (Henderson et al., 2013), algunos efectos de los estrógenos pueden ser más beneficiosos para las mujeres postmenopáusicas jóvenes (más cerca del momento de la menopausia) que en las mujeres postmenopáusicas mayores, pues dicho efecto depende de cuando se produce la exposición.

Realizar seguimientos tras la retirada y reinstauración del fármaco podría aportarnos también información útil sobre el funcionamiento del raloxifeno, y esclarecer por cuánto tiempo podrían mantenerse dichos efectos.

Por último, el uso de las técnicas de neuroimagen también podría aportar datos sobre el modo de actuación del raloxifeno en el cerebro de las pacientes con esquizofrenia.

6. Conclusiones

Basándonos en nuestros resultados, concluimos que:

- El raloxifeno parece tener un efecto positivo sobre algunas funciones cognitivas en mujeres postmenopáusicas que padecen esquizofrenia.
- Las funciones que mejoran son algunas relacionadas con la memoria verbal, la velocidad de procesamiento y algunas funciones ejecutivas como resistencia a la interferencia y evocación categorial.
- No hay asociación clara de que la mejoría de las funciones cognitivas se relacione con la mejoría de los síntomas clínicos.
- Tras la retirada del fármaco, podría ocasionarse de nuevo un empeoramiento de los síntomas cognitivos y clínicos.

7. Bibliografía

- Andreasen, N. C., Flashman, L., Flaum, M., Arndt, S., Swayze, V., O'Leary, D. S., Ehrhardt, J.C., Yuh, W. T. (1994). Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. *JAMA*, 272(22), 1763–9.
- Angrist, B., Sathananthan, G., Wilk, S., & Gershon, S. (1974). Amphetamine psychosis: behavioral and biochemical aspects. *Journal of Psychiatric Research*, 11, 13–23.
- Audesirk, T., Cabell, L., Kern, M., & Audesirk, G. (2003). Beta-estradiol influences differentiation of hippocampal neurons in vitro through an estrogen receptor-mediated process. *Neuroscience*, 121(4), 927–34.
- Ayesa-Arriola, R., Rodriguez-Sanchez, J. M., Gomez-Ruiz, E., Roiz-Santiáñez, R., Reeves, L. L., & Crespo-Facorro, B. (2014). No sex differences in neuropsychological performance in first episode psychosis patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 48, 149–54.
- Behl, C., Skutella, T., Lezoualc'h, F., Post, A., Widmann, M., Newton, C. J., & Holsboer, F. (1997). Neuroprotection against oxidative stress by estrogens: structure-activity relationship. *Molecular Pharmacology*, 51(4), 535–41.
- Bersani, G., Clemente, R., Gherardelli, S., & Pancheri, P. (2004). Deficit of executive functions in schizophrenia: relationship to neurological soft signs and psychopathology. *Psychopathology*, 37(3), 118–23.
- Buchanan, R. W., Strauss, M. E., Kirkpatrick, B., Holstein, C., Breier, A., & Carpenter, W. T. (1994). Neuropsychological impairments in deficit vs nondéficit forms of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 51(10), 804–11.
- Buchsbaum, M. S. (1990a). Frontal lobes, basal ganglia, temporal lobes--three sites for schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*, 16(3), 377–8.
- Buchsbaum, M. S. (1990b). The frontal lobes, basal ganglia, and temporal lobes as sites for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 16(3), 379–89.
- Carlsson, A. (1978). Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 135(2), 165–73.
- Castle, D., Sham, P., & Murray, R. (1998). Differences in distribution of ages of onset in males and females with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 33(3), 179–83.
- Chan, R. C. K., Chen, E. Y. H., & Law, C. W. (2006). Specific executive dysfunction in patients with first-episode medication-naïve schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 82(1), 51–64.
- Chelune, G. J., & Baer, R. A. (1986). Developmental norms for the Wisconsin Card Sorting test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 8(3), 219–28.

- Chlebowski, R. T., Kuller, L. H., Prentice, R. L., Stefanick, M. L., Manson, J. E., Gass, M., Aragaki, A.K., Ockene, J.K., Lane, D.S., Sarto, G.E., Rajkovic, A., Schenken, R., Hendrix, S.L., Ravdin, P.M., Rohan, T.E., Yasmeen, S., Anderson, G. WHI Investigators (2009). Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *The New England Journal of Medicine*, 360(6), 573–87.
- Ciriza, I., Carrero, P., Azcoitia, I., Lundeen, S. G., & Garcia-Segura, L. M. (2004). Selective estrogen receptor modulators protect hippocampal neurons from kainic acid excitotoxicity: differences with the effect of estradiol. *Journal of Neurobiology*, 61(2), 209–21.
- Craig, M. C., & Murphy, D. G. M. (2010). Estrogen therapy and Alzheimer's dementia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1205, 245–53. d
- Cunill, R., Huerta-Ramos, E., & Castells, X. (2013). The effect of obsessive-compulsive symptomatology on executive functions in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 210(1), 21–28.
- Duff, S. J., & Hampson, E. (2000). A beneficial effect of estrogen on working memory in postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Hormones and Behavior*, 38(4), 262–76.
- Ebmeier, K. P., Blackwood, D. H., Murray, C., Souza, V., Walker, M., Dougall, N., ... Goodwin, G. M. (1993). Single-photon emission computed tomography with 99mTc-exametazime in unmedicated schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 33(7), 487–95.
- Eichenbaum, H. (2001). The hippocampus and declarative memory: cognitive mechanisms and neural codes. *Behavioural Brain Research*, 127(1-2), 199–207.
- Farreny, A., Aguado, J., Ochoa, S., Haro, J. M., & Usall, J. (2013). The role of negative symptoms in the context of cognitive remediation for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 150(1), 58–63.
- Fletcher, P. C., & Henson, R. N. (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain*: A Journal of Neurology, 124(Pt 5), 849–81.
- Fletcher, P. C., Shallice, T., & Dolan, R. J. (1998). The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. I. Encoding. *Brain*: A Journal of Neurology, 121 (Pt 7, 1239–48.
- Frith, C. D. (1995). The cognitive abnormalities underlying the symptomatology and the disability of patients with schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, 10 Suppl 3, 87–98.
- Goldstein, G., & Kyc, F. (1978). Performance of brain-damaged, schizophrenic, and normal subjects on a visual searching task. *Perceptual and Motor Skills*, 46(3 Pt 1), 731–4.

- Gopal, Y. V. (2005). First-episode schizophrenia: review of cognitive deficits and cognitive remediation. *Advances in Psychiatric Treatment*.
- Häfner, H. (2003). Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 28 Suppl 2, 17–54.
- Han, M., Huang, X.-F., Chen, D. C., Xiu, M. H., Hui, L., Liu, H., Kosten, T.R., Zhang, X. Y. (2012). Gender differences in cognitive function of patients with chronic schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 39(2), 358–63.
- Harvey, P. D., Koren, D., Reichenberg, A., & Bowie, C. R. (2006). Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophrenia Bulletin*,
- Haskell, S. G., Richardson, E. D., & Horwitz, R. I. (1997). The effect of estrogen replacement therapy on cognitive function in women: a critical review of the literature. *Journal of Clinical Epidemiology*, 50(11), 1249–64.
- Heaton, R. K., Baade, L. E., & Johnson, K. L. (1978). Neuropsychological test results associated with psychiatric disorders in adults. *Psychological Bulletin*, 85(1), 141–62.
- Heaton, R. K., Vogt, A. T., Hoehn, M. M., Lewis, J. A., Crowley, T. J., & Stallings, M. A. (1979). Neuropsychological impairment with schizophrenia vs. acute and chronic cerebral lesions. *Journal of Clinical Psychology*, 35(1), 46–53.
- Heinrichs, R. W. (1993). Schizophrenia and the brain. Conditions for a neuropsychology of madness. *The American Psychologist*, 48(3), 221–33.
- Hemsley, D. R. (1994). A cognitive model for schizophrenia and its possible neural basis. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 384, 80–6.
- Henderson, V. W., St John, J. A., Hodis, H. N., McCleary, C. A., Stanczyk, F. Z., Karim, R., Shoupe, D., Kono, N., Dustin, L., Allayee, H., Mack, W. J. (2013). Cognition, mood, and physiological concentrations of sex hormones in the early and late postmenopause. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(50), 20290–5.
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2005). A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. *Cognitive Neuropsychiatry*, 10(1), 1–33.
- Huerta-Ramos, E., Iniesta, R., Ochoa, S., Cobo, J., Miquel, E., Roca, M., Serrano-Blanco, A., Teba, F., Usall, J. (2014). Effects of raloxifene on cognition in postmenopausal women with schizophrenia: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*, 24(2), 223–231.
- Huerta-Ramos, E., Ochoa, S., Roca, M., Miquel, E., & Usall, J. (2015). The effect of raloxifene on symptoms and cognitive functioning in a postmenopausal schizophrenia patient: a case report. *Archives of Women's Mental Health*, 18(2), 259–61.

- Ihara, H., Berrios, G. E., & McKenna, P. J. (2003). The association between negative and dysexecutive syndromes in schizophrenia: a cross-cultural study. *Behavioural Neurology, 14*(3-4), 63–74.
- Ittig, S., Studerus, E., Pappmeyer, M., Uttinger, M., Koranyi, S., Ramyeed, A., & Riecher-Rössler, A. (2015). Sex differences in cognitive functioning in at-risk mental state for psychosis, first episode psychosis and healthy control subjects. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists, 30*(2), 242–50.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull., 13*, 261–276.
- Khodaie-Ardakani, M.-R., Khosravi, M., Zarinfard, R., Nejati, S., Mohsenian, A., Tabrizi, M., & Akhondzadeh, S. (2015). A Placebo-Controlled Study of Raloxifene Added to Risperidone in Men with Chronic Schizophrenia. *Acta Medica Iranica, 53*(6), 337–45.
- Kianimehr, G., Fatehi, F., Hashempoor, S., Khodaei-Ardakani, M.-R., Rezaei, F., Nazari, A., Kashani, L., Akhondzadeh, S. (2014). Raloxifene adjunctive therapy for postmenopausal women suffering from chronic schizophrenia: a randomized double-blind and placebo controlled trial. *Daru: Journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, 22*, 55.
- Kirkpatrick, B., Fenton, W. S., Carpenter, W. T., & Marder, S. R. (2006). The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. In *Schizophrenia Bulletin* (Vol. 32, pp. 214–219).
- Klatzky, R. L. (1982). *Human Memory*. (W. H. Freeman, Ed.) (2nd ed.). San Francisco.
- Kraepelin, E. (1902). *Clinical Psychiatry: A Text-Book for Students and Physicians, translated and edited by A. R. Diefendorf*. (by A. R. Diefendorf, Ed.). New York and London: Macmillan: originally published in 1899 as *Psychiatrie*, 6th edn.
- Kraepelin, E. (1913). *Dementia Praecox and Paraphrenia*. (E. & S. Livingstone, Ed.). Edinburgh:
- Krysta, K., Murawiec, S., Klasik, A., Wiglusz, M. S., & Krupka-Matuszczyk, I. (2013). Sex-specific differences in cognitive functioning among schizophrenic patients. *Psychiatria Danubina, 25 Suppl 2*, S244–6.
- Lawson, W. B., Waldman, I. N., & Weinberger, D. R. (1988). Schizophrenic dementia. Clinical and computed axial tomography correlates. *The Journal of Nervous and Mental Disease, 176*(4), 207–12. Retrieved from
- Leung, A., & Chue, P. (2000). Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum, 401*, 3–38. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10887978>
- Lezak, M. . (1995). *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.

- Malec, J. (1978). Neuropsychological assessment of schizophrenia versus brain damage: a review. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 166(7), 507–16.
- Morice, R., & Delahunty, A. (1996). Frontal/executive impairments in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 22(1), 125–37.
- Nestor, P. G., Shenton, M. E., McCarley, R. W., Haimson, J., Smith, R. S., O'Donnell, B., Kimble, M., Kikinis, R., Jolesz, F. A. (1993). Neuropsychological correlates of MRI temporal lobe abnormalities in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 150(12), 1849–55.
- Ochoa, S., Usall, J., Cobo, J., Labad, X., & Kulkarni, J. (2012). Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophrenia Research and Treatment*, 2012, 916198.
- Randolph, C., Goldberg, T.E. y Weinberger, D. R. (1993). The neuropsychology of schizophrenia. In O. U. Press (Ed.), *Clinical Neuropsychology* (pp. 499–522). Nueva York.
- Reitan, R., Wolfson, D. (1995). Category test and trail making test as measures of frontal lobe functions. *Clin. Neuropsychol*, 9, 50–56.
- Riecher-Rössler, A., Häfner, H., Stumbaum, M., Maurer, K., & Schmidt, R. (1994). Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophrenia Bulletin*, 20(1), 203–14.
- Riecher-Rössler, A., & Kulkarni, J. (2011). Estrogens and gonadal function in schizophrenia and related psychoses. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 8, 155–71.
- Rund, B. R., & Borg, N. E. (1999). Cognitive deficits and cognitive training in schizophrenic patients: a review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 100(2), 85–95.
- Seeman, M. V, & Lang, M. (1990). The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophrenia Bulletin*, 16(2), 185–94.
- Seidman, L. J., Yurgelun-Todd, D., Kremen, W. S., Woods, B. T., Goldstein, J. M., Faraone, S. V, & Tsuang, M. T. (1994). Relationship of prefrontal and temporal lobe MRI measures to neuropsychological performance in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 35(4), 235–46.
- Shelton RC, W. D. (1986). X-ray computerized tomography studies of schizophrenia: A review and synthesis. In E. H. A. N. y D. R. W. (Dirs.) (Ed.), *The Neurology of Schizophrenia* (pp. 325–348). Amsterdam: Elsevier.
- Sherwin, B. B. (1988). Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*, 13(4), 345–57.
- Sohlberg MM, M. C. (1989). *Introduction to cognitive rehabilitation*. New York: Guilford Press.

- Steinberg, K. K., Thacker, S. B., Smith, S. J., Stroup, D. F., Zack, M. M., Flanders, W. D., & Berkelman, R. L. (1991). A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA*, *265*(15), 1985–90.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol*, *18*(5), 643–662.
- Stuss, D. T., Alexander, M. P., Hamer, L., Palumbo, C., Dempster, R., Binns, M., Levine, B., Izukawa, D. (1998). The effects of focal anterior and posterior brain lesions on verbal fluency. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *4*(3), 265–78.
- Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2010). Schizophrenia, “just the facts” 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophrenia Research*, *122*(1-3), 1–23.
- Terauchi, M., Obayashi, S., Akiyoshi, M., Kato, K., Matsushima, E., & Kubota, T. (2011). Effects of oral estrogen and hypnotics on Japanese peri- and postmenopausal women with sleep disturbance. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, *37*(7), 741–9.
- Unturbe Sanchiz, J. (2006). *Efecto Matching en esquizofrenia: una aproximación neuropsicológica a la irracionalidad en la toma de decisiones bajo incertidumbre*. Universitat de Barcelona.
- Vargas, M. L. (2004). The possibilities of neurocognitive rehabilitation in schizophrenia. *Revista de Neurologia*, *38*(5), 473–82.
- Weickert, T. W., Weinberg, D., Lenroot, R., Catts, S. V., Wells, R., Vercammen, A., O'Donnell, M., Galletly, C., Liu, D., Balzan, R., Short, B., Pellen, D., Curtis, J., Carr, V., Kulkarni, J., Schofield, P. R., Weickert, C. S. (2015). Adjunctive raloxifene treatment improves attention and memory in men and women with schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, *20*(6), 685–94.
- Weinberger, D. R., Zigun, J. R., Bartley, A. J., Jones, D. W., & Torrey, E. F. (1992). Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant and concordant for schizophrenia. *Clinical Neuropharmacology*, *15 Suppl 1*, 122A–123A.
- Weiss, A. P., & Heckers, S. (2001). Neuroimaging of declarative memory in schizophrenia. *Scandinavian Journal of Psychology*, *42*(3), 239–50.
- Wong, J., Seeman, M. V., & Shapiro, H. Case report: raloxifene in postmenopausal women with psychosis: preliminary findings. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry, *11*(6), 697–8.
- Yang, Z. D., Yu, J., & Zhang, Q. (2013). Effects of raloxifene on cognition, mental health, sleep and sexual function in menopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. *Maturitas*, *75*(4), 341–8.

- Zanelli, J., Morgan, K., Dazzan, P., Morgan, C., Russo, M., Pilecka, I., Fearon, P., Demjaha, A., Doody, G.A., Jones, P.B., Murray, R.M., Reichenberg, A. (2013). Gender differences in neuropsychological performance across psychotic disorders--a multi-centre population based case-control study. *PloS One*, 8(10), e77318.
- Zec, R. F. (1995). Neuropsychology of schizophrenia according to Kraepelin: disorders of volition and executive functioning. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 245(4-5), 216–23.
- Zec, R. F., & Trivedi, M. A. (2002). The effects of estrogen replacement therapy on neuropsychological functioning in postmenopausal women with and without dementia: a critical and theoretical review. *Neuropsychology Review*, 12(2), 65–109.

8. Anexos

Artículo A (previo): Raloxifene as an adjunctive treatment for postmenopausal women with schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.

Usall J, **Huerta-Ramos** E, Iniesta R, Cobo J, Araya S, Roca M, Serrano-Blanco A, Teba F, Ochoa S.

Raloxifene as an adjunctive treatment for postmenopausal women with schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.

J Clin Psychiatry. 2011 Nov;72(11):1552-7.