

Diferencias de género en el trastorno depresivo mayor y el trastorno bipolar

Dra. Ellen Leibenluft

RESUMEN

Este documento es una revisión de los trabajos sobre las diferencias de género en el trastorno depresivo mayor (TDM) y el trastorno bipolar (TB). Al comenzar la adolescencia, las mujeres tienen mayor riesgo que los hombres de caer en una depresión. Las líneas de investigación recientes que han contribuido a explicar este fenómeno incluyen los estudios de diferencias de género en el procesamiento de estímulos emocionales, los efectos psicotrópicos de esteroides gonadales, y las interacciones entre genes y medio ambiente en hombres y mujeres. Con la excepción del mayor índice de suicidios entre los hombres, no se han encontrado diferencias consistentes de género en el curso y los síntomas del TDM. En el TB, las mujeres son más propensas que los hombres a desarrollar un ciclo rápido. Las diferencias de género en cuanto a la respuesta a los tratamientos, particularmente en lo relacionado a medicamentos que estabilizan el estado emocional de un paciente, requieren mayores estudios.

Diferenças ligadas ao sexo no transtorno depressivo maior e no transtorno bipolar

RESUMO

Este artigo apresenta uma revisão da literatura sobre as diferenças ligadas ao sexo no transtorno depressivo maior (TDM) e no transtorno bipolar (TB). Tendo início na adolescência, as mulheres estão sob maior risco de se tomarem deprimidas que os homens. As rotas de pesquisa que podem em última análise contribuir para a explicação desse fenômeno incluem os estudos sobre as diferenças ligadas ao sexo no tocante ao processamento de estímulos emocionais, aos efeitos psicotrópicos dos esteróides gonadais e as interações genético-ambientais em homens e mulheres. À exceção das taxas de suicídio elevadas em homens, não foram observadas diferenças sólidas entre homens e mulheres quanto ao decorso e sintomas do TDM. No TB, as mulheres têm maior probabilidade de desenvolver um decorso de ciclo rápido. As diferenças entre homens e mulheres quanto à resposta ao tratamento, em particular no que se refere aos medicamentos estabilizadores do humor, justificam futuros estudos.

Gender differences in major depressive disorder and bipolar disorder

ABSTRACT

This paper reviews the literature on gender differences in major depressive disorder (MDD) and bipolar disorder (BPD). Beginning in adolescence, women are at a higher risk than men of becoming depressed. Avenues of investigation that might ultimately help to explain this phenomenon include studies of gender differences in the processing of emotional stimuli, the psychotropic effects of gonadal steroids, and environment/gene interactions in men and women. With the exception of the elevated suicide rate among men, consistent gender differences in the course and symptoms of MDD have not been found. In BPD, women are more likely than men to develop a rapid-cycling course. Gender differences in treatment response, particularly in regard to mood stabilizing medications, warrant further study.

Introducción

En años recientes, investigadores y médicos clínicos por igual se han percatado de la importancia de tomar en cuenta las diferencias de género al tratar o estudiar enfermedades psiquiátricas, incluyendo los trastornos emocionales de un paciente. Hombres y mujeres pueden diferir en el riesgo de desarrollar algún padecimiento, en la forma en que se presenta el padecimiento, en el curso que toma, y/o en sus respuestas a un tratamiento. Cada una de estas diferencias puede tener importancia clínica, y el estudio de los mecanismos subyacentes

puede proporcionar hallazgos importantes sobre la fisiopatología. Esta revisión enfoca las diferencias de género que se han documentado tanto para el trastorno depresivo mayor (TDM) como para el trastorno bipolar (TB) y las investigaciones que, aunque preliminares, pueden contribuir a la comprensión de estas diferencias.

Diferencias de género en la incidencia de trastornos emocionales

Los dos trastornos emocionales mayores, el TDM y el TB, brindan un con-

traste interesante en cuanto a su incidencia distinta en los dos géneros. En el padecimiento bipolar, se ha demostrado que hombres y mujeres corren el mismo riesgo de desarrollarlo.^{1,2} Por otra parte, uno de los hallazgos epidemiológicos documentados más consistentemente en la psiquiatría es el hecho de que las mujeres son de dos a tres veces más propensas a desarrollar el TDM que los hombres.^{1,2} Esta diferencia de género existe en muchos países, entre los que se encuentran Canadá, Alemania, Nueva Zelanda, y los Estados Unidos,³ pero puede no ser consistente en todos los

La doctora Leibenluft pertenece al Departamento de Pediatría y Neuropsiquiatría del Desarrollo del Instituto Nacional de Salud Mental de Bethesda, MD, y es profesora asociada de psiquiatría en la Escuela de Medicina de la Universidad de Georgetown en Washington, DC.

grupos étnicos. Por ejemplo, un estudio reciente mostró que el diagnóstico de TDM no es más frecuente en las mujeres judías que en los hombres judíos⁴. Esta falta de diferencia de género resultó porque, aun cuando los promedios de TDM entre las mujeres judías eran comparables a los de otros grupos étnicos, los promedios de incidencia de TDM durante la vida eran más altos en los hombres judíos que en los católicos o protestantes, y más altos que en todos los hombres no judíos, combinados. Los autores también mencionan que los hombres judíos tienen promedios relativamente bajos de abuso y dependencia del alcohol, y que hay una relación inversa entre estos últimos y los promedios de TDM.

Al considerar la epidemiología de los trastornos emocionales es importante reconocer que la incidencia tanto de TB como de TDM parece aumentar en cohortes más jóvenes.⁵ En vista de que este cambio epidemiológico está sucediendo demasiado rápidamente como para relacionarlo con mecanismos genéticos, surgen preguntas importantes en relación al papel de los factores del medio ambiente, tales como el estrés social y el abuso de sustancias, para determinar la aparición de estas enfermedades. En el trastorno bipolar, la relación de género ha permanecido constante en proporción aproximadamente de 1:1 en grupos de diversas edades. En la TDM, sin embargo, un estudio indicó que la diferencia en la incidencia entre los géneros era menor en cohortes más jóvenes, porque los promedios están aumentando con más rapidez en hombres que en mujeres.³ Por otra parte, otro estudio epidemiológico, que también indicaba aumento en la incidencia de TDM en cohortes más jóvenes, no encontró que se estuviera reduciendo la diferencia entre los géneros.⁶

¿Por qué es mayor el riesgo de padecer TDM en mujeres que en hombres? Para responder a esta pregunta es importante tener una perspectiva en cuanto al desarrollo, ya que el TDM anterior a la pubertad aparece en ambos por igual, o quizá más comúnmente, en niños que en niñas.^{7,8} Este hallazgo puede reflejar el hecho de que el TDM anterior a la pubertad es, frecuentemente, la primera presentación del padecimiento bipolar. La evidencia que apoya este comentario incluye estudios longitudinales y altos promedios de

manía antidepresiva inducida entre niños con TDM.⁹ Por lo tanto, si los niños que presentan TDM antes de la pubertad son, frecuentemente, bipolares, uno podría esperar que la relación entre los géneros se conservara en el padecimiento bipolar más que en el TDM de los adultos.

En la adolescencia media surgen nuevos casos de TDM en ambos géneros, pero particularmente entre las niñas, que llevan la proporción de mujer a hombre adultos a aproximadamente 2:1.^{10,11} Las investigaciones que examinan los mecanismos que subyacen a este resurgimiento de la depresión entre niñas adolescentes han aumentado, y los resultados son intrigantes. La pregunta es realmente compleja debido a la necesidad de separar los mecanismos medioambientales de los genéticos (y estudiar su interacción), mientras que, de manera simultánea, se deben dissociar los efectos de la edad cronológica y el estado púber. Los estudios, generalmente, muestran que el estado púber es tan bueno como,¹² o mejor que,^{13,14} la edad cronológica para predecir el riesgo que corre una chica adolescente de padecer depresión. Por ejemplo, Angold y col.¹³ encontraron un incremento dramático en el riesgo de las niñas de padecer depresión, una vez que han pasado la etapa III de Tanner.

Sin embargo, existe amplia evidencia de que el desarrollo adolescente, por sí solo, no explica un promedio tan alto de aparición de enfermedades depresivas entre las niñas adolescentes. Como en otras enfermedades psiquiátricas, deben tomarse en cuenta las interacciones genético/medioambientales. Por ejemplo, un amplio estudio de gemelos adolescentes indicó que, aun cuando los eventos estresantes aumentan el riesgo de depresión entre adolescentes de ambos sexos, niños y niñas, el efecto es mayor en las niñas.¹² Sin lugar a duda, mientras el riesgo de padecer depresión en las niñas depende tanto de la edad como de los eventos estresantes, en los niños el riesgo se asocia con eventos estresantes únicamente. Los autores concluyen, después de los últimos hallazgos, que las niñas corren un riesgo genético mayor de enfermedades depresivas. En contraste, los estudios realizados en adultos indican que la relativa contribución genética y de los factores medioambientales (39% y 61%, respectivamente) parecen ser equivalentes en hombres y mujeres, aun cuando es posi-

ble que la naturaleza real de los mecanismos genéticos difiera entre los sexos. Si esto último es cierto, entonces, pueden contribuir mecanismos hormonales sexualmente dimórficos y genéticamente determinados a estos componentes genéticos que difieren entre hombres y mujeres.

Efectos de los esteroides gonadales

La hipótesis de que las diferencias de género en el riesgo de depresión pueden estar mediadas por mecanismos esteroides gonadales sexualmente dimórficos (por ejemplo, fluctuaciones en los niveles de estrógeno y progesterona con el ciclo menstrual) se considera válida y, por lo tanto, ha recibido cierta atención por los investigadores. Es importante destacar que los esteroides gonadales ejercen efectos de organización y de activación. Los efectos de organización resultan de la exposición prenatal o neonatal del cerebro a altos niveles circulantes de hormonas. Aunque estos efectos son permanentes, las consecuencias en la conducta pueden no ser evidentes sino hasta la pubertad, o después. Por otro lado, los efectos de activación resultan de los efectos inmediatos y a corto plazo de esteroides gonadales circulantes. Los efectos de organización de los esteroides gonadales bien pueden ser la explicación de las diferencias de género en la incidencia y el curso de las enfermedades psiquiátricas. Sin embargo, debido a que los efectos de activación son bastante más fáciles de estudiar en humanos, han recibido mucha atención en la investigación clínica.

Una parte de la investigación sobre los efectos de activación de los esteroides gonadales se ha enfocado a determinar si los esteroides gonadales tienen efectos psicotrópicos en la población general. Los resultados han sido inconsistentes.¹⁶ Sin embargo, han surgido artículos que reportan variabilidad interindividual significativa en la sensibilidad de las mujeres a los efectos de las hormonas gonadales que alteran el estado emocional y que pueden explicar los resultados inconsistentes. Aunque puede ser que no se encuentre una relación sistemática entre los niveles de esteroides gonadales y el estado emocional de una población femenina no seleccionada, hay subgrupos dentro de esa población que pueden mostrar esa relación. Uno de éstos es, por supuesto, el de las mujeres con sín-

drome premenstrual (SPM). Por ejemplo, Schmidt et al¹⁷ manipularon los niveles de esteroides gonadales en mujeres con y sin registro de SPM, y encontraron que únicamente aquéllas con tal historial experimentaban disforia, irritabilidad, y otros síntomas al suministrárseles estrógeno y progesterona en un estado hipogonadal reversible, farmacológicamente inducido. Apoyando la idea de que la sensibilidad a los efectos que alteran el estado emocional de los esteroides gonadales es una característica que se puede identificar, Kendler y col.¹⁸ encontraron que los síntomas SPM permanecían estables con el transcurso del tiempo y mostraban un factor de herencia importante (56%).

Similares a los hallazgos en la población en general, los de estudios en mujeres con padecimiento bipolar indican que en la mayoría no hay una relación sistemática entre su ciclo menstrual y su estado emocional.^{19,20} Sin embargo, en un subgrupo de mujeres con TB esa relación sistemática sí existe,²⁰ y la intervención en el eje esteroideo gonadal puede contribuir a estabilizar su estado emocional.¹⁹ Así, los investigadores han empezado a cuestionarse por qué la depresión es más común en mujeres que en hombres, a través de estudios epidemiológicos y de los efectos psicotrónicos de los esteroides gonadales.

Diferencias de género en la estructura y función cerebral

Otras áreas relevantes de investigación incluyen el estudio de las diferencias de género en la estructura y la función cerebral. ¿Difieren los cerebros de los hombres y de las mujeres en su estructura y/o función, y si así es, cómo se pueden explicar las diferencias de género que se han observado en enfermedades psiquiátricas a través de estas diferencias? Por ejemplo, en un estudio con potencial terapéutico significativo se encontró que el índice medio de síntesis de serotonina en los hombres normales es 52% más alto que en las mujeres normales, un hallazgo sobresaliente.²¹ Además, las nuevas técnicas de neuroimagen han permitido examinar con mayor precisión si las funciones del cerebro están más lateralizadas en hombres que en mujeres, una pregunta que surgió hace más de un siglo en base a estudios post mortem. Estudios recientes han mostrado mayor actividad cerebral lateralizada en los hombres que

en las mujeres al realizarse algunas,²² pero no todas,²³ las pruebas de fluidez verbal. Este hallazgo tiene significado funcional, ya que las mujeres muestran una mayor tendencia a conservar el habla después de accidentes cerebrovasculares localizados en la región tempoparietal izquierda.^{24,25}

Las posibles disimilitudes de género en las diferencias laterales del cerebro resultan interesantes para los investigadores de trastornos emocionales porque existen muchos trabajos que indican que el proceso emocional del cerebro puede estar lateralizado. Los estudios electroencefalográficos (EEG) revelan que la actividad en las regiones frontales izquierdas puede estar asociada con conductas de “aproximación” y emociones (por ejemplo, interés, ira y alegría), en tanto que la actividad frontal del lado derecho puede estar asociada con conductas y emociones de “retiro” (por ejemplo, aversión, temor y tristeza).²⁶ De ahí que los individuos cuyas pruebas EEG muestran hipoactividad en el lado central-izquierdo tienden a tener estilos de vida más depresivos, mientras que aquellos con activación del lado derecho tienden a ser más miedosos.²⁷ De manera similar, los bebés y niños jóvenes con mayor actividad en el lado izquierdo en pruebas EEG tienden a ser más extrovertidos y osados que aquellos con mayor actividad del lado derecho, que tienden a mostrar más angustia en paradigmas de separación.²⁸

En el campo de la clínica, los estudios han demostrado que el riesgo de depresión después de un accidente cerebrovascular va en relación con la ubicación de la lesión; si se encuentra del lado izquierdo, y cerca del polo frontal, se asocia con un aumento en el riesgo de depresión.^{29,30} La manía procedente de un accidente cerebrovascular, considerablemente más rara que la depresión, parece estar asociada con lesiones en las áreas límbicas del lado derecho.^{20,30} Aunque no todos, algunos estudios funcionales de neuroimagen que comparan la actividad metabólica o el flujo sanguíneo entre pacientes con depresión y sujetos control, revelaron menor actividad en las áreas prefrontales izquierdas que los pacientes.³¹ Esperamos que las investigaciones como ésta, que exploran el circuito neural en estados emocionales normales y en trastornos del estado emocional, puedan converger con la investigación de diferencias de

género en la estructura y función del cerebro (incluyendo, pero no limitándose a las diferencias laterales) para explicar el mayor riesgo de depresión en las mujeres.

El procesamiento de estímulos emocionales

Los estudios que enfocan las diferencias de género en el procesamiento de estímulos emocionales son especialmente relevantes. Por ejemplo, George y col.³² pidieron a sujetos que estaban siendo sometidos a un escaneo tomográfico de emisión de positrones que recordaran su experiencia más triste, y registraron aumentos de flujo sanguíneo en las regiones límbicas más significativos en las mujeres que en los hombres. De manera similar, durante un estudio de imagen resonancia magnética funcional se realizó un escaneo mientras los sujetos contemplaban imágenes neutras, agradables y desagradables. Se mostró que la activación en la región derecha posterior era mayor en las mujeres cuando veían imágenes desagradables, en comparación con imágenes neutras o agradables, en tanto que los hombres tenían el patrón opuesto de activación.³³ Además, en trabajos psicofisiológicos realizados por los mismos investigadores, se indica que las expresiones faciales de las mujeres son más expresivas de sus sentimientos. Cuando se presentó un juego de imágenes estándar tanto a hombres como a mujeres, diseñado para provocar una variedad de respuestas emocionales, las mujeres mostraron una correlación más fuerte entre la valencia (positiva o negativa) de su auto-reporte emocional y la actividad de sus músculos faciales que los hombres. Los hombres, por otro lado, mostraron una relación más consistente entre su auto-reporte de excitación y la medida de conductividad de su piel, aun cuando los autores hacen notar que no fueron capaces de medir las diferencias sexuales específicas en la regulación del sudor.

Aun cuando se ha sabido por muchos años que las mujeres tienen mayor probabilidad que los hombres de padecer TDM, es recientemente que las técnicas de investigación han hecho posible la comprensión de algunos de los mecanismos que subyacen a este bien documentado hallazgo epidemiológico. De seguro tendremos investigaciones muy interesantes en esta área en los años futuros.

Diferencias de género en sintomatología y curso

Entre los pacientes con diagnóstico de TDM o TB, ¿varían los síntomas de su padecimiento, o su curso, por el género? En relación con la fenomenología, la diferencia de género más importante y mejor documentada entre los pacientes con depresión se refiere al hecho de que, mientras las mujeres son más propensas que los hombres a intentar el suicidio, los hombres son más propensos a llevar a cabo un intento letal. Por ejemplo, un estudio mostró que las mujeres son tres veces más propensas que los hombres a realizar un intento suicida en alguna etapa de su vida.³ Sin embargo, debido a que los hombres tienden a usar métodos violentos, como darse un tiro o ahorcarse, y las mujeres tienden a recurrir a sobredosis de medicamentos, aproximadamente el 65% de los suicidios los cometen hombres.^{35,36} Al comparar a hombres y mujeres suicidas, las mujeres tienen mayor probabilidad de haber recibido tratamiento psiquiátrico que los hombres y de haber comunicado su intento, tanto a su familia como a profesionales,³⁵ mientras que los hombres suelen tener comorbilidad en diagnósticos de abuso de alguna sustancia.^{35,37} Sin lugar a duda, después de controlar el abuso de sustancias (que aumenta el riesgo de suicidio) y la presencia en el hogar de un menor de 18 años (que disminuye el riesgo de suicidio), la diferencia de género en promedio de suicidios ya no existe.³⁷

Además de la cuestión sobre el comportamiento suicida, la pregunta de las diferencias de género en la sintomatología del TDM o TB ha recibido atención limitada por parte de los investigadores. En el TDM, el reporte más frecuente relacionado con la diferencia de géneros en varios estudios es que las mujeres son más propensas que los hombres a vigilar el aumento de peso en relación con sus episodios depresivos.³⁸⁻⁴¹ El único estudio en el que pesaron a los pacientes⁴² reveló una mayor tendencia a aumentar de peso en las mujeres con depresión que en los hombres, y hacia mayor pérdida de peso en hombres con depresión que en mujeres deprimidas. El estudio incluía sólo un pequeño número de hombres (lo que quizá causó la ausencia de resultados estadísticamente significativos), por lo que un estudio con una muestra mayor y bien documentada sería muy informativo. El uso de

metodologías de pacientes observados comparados con los pacientes que auto-reportan es importante ya que dos estudios^{38,41} han reportado grandes diferencias en síntomas entre los géneros en auto-reportes que en sujetos observados. Además del aumento de peso, algunos estudios han demostrado que las mujeres con depresión están más predispuestas que los hombres deprimidos a reportar problemas para dormir,⁴³ ira y somatización⁴¹ (conversión de experiencias mentales en síntomas somáticos). Existen tres estudios⁴⁴⁻⁴⁶ que señalan que las mujeres con depresión reportan un mayor número y/o mayor gravedad de síntomas que los hombres con depresión.

En relación con el curso del TDM, cuatro estudios reflejan mayor cronicidad^{47,48} o recurrencia^{39,49} en mujeres con depresión, comparadas con los hombres deprimidos. Sin embargo, tres estudios recientes no reportan diferencias de género en la cronicidad ni en la recurrencia^{6,50,51} con la excepción de que Kessler et al⁶ sí encontraron que las mujeres de entre 45 y 54 años eran más propensas a sufrir recurrencias que los hombres de la misma edad. Zlotnick y cols.⁵¹ tampoco encontraron diferencias de género en los acontecimientos de la vida, apoyo social, o síntomas depresivos entre hombres y mujeres con TDM.

En contraste con estos hallazgos en el TDM, el curso del padecimiento bipolar no parece tener variantes significativas por género. La diferencia en género mejor documentada en el curso del trastorno bipolar se refiere al riesgo de que se desarrolle un curso de ciclo rápido. Este último se define como cuatro o más episodios en un año, con un episodio de manía, hipomanía, o depresión.⁵² Varios estudios han mostrado que las mujeres con padecimiento bipolar tienen mayores probabilidades que los hombres de caer en un ciclo rápido en algún momento del curso de la enfermedad.¹⁹ En un reanálisis reciente de la información disponible, complementada con nueva información, surgió la pregunta de la diferencia de género que generalmente se ha mencionado (por ejemplo, la proporción mujer a hombre de aproximadamente 3:1), y sugería tan sólo una modesta diferencia de 1.79:1.⁵³ Sin embargo, aun cuando esta última cifra sea correcta, permanece una diferencia de género que es clínicamente significativa.

Existe una hipótesis que explica el mayor riesgo de ciclo rápido en

mujeres con padecimiento bipolar que incluye las diferencias de género en las funciones de la glándula tiroidea y la menstruación relacionadas con el ciclo de su estado emocional (u otros efectos psicotrópicos de esteroides gonadales, aún indefinidos).¹⁹ Además, existen varias formas en las que los factores relacionados con medicamentos pueden ser relevantes. Por ejemplo, dado que el tratamiento antidepresivo puede incrementar el riesgo de un paciente bipolar de desarrollar un ciclo rápido,⁵⁴ y tomando en cuenta que las mujeres con padecimiento bipolar pueden tener episodios más depresivos que los hombres con esta misma enfermedad (ver abajo), es posible que las mujeres con padecimiento bipolar reciban un tratamiento más agresivo a base de medicamentos antidepresivos incrementando, así, su riesgo de caer en el ciclo rápido. También es posible que las mujeres puedan ser más sensibles a los efectos maniacogénicos o inductores de este ciclo de los medicamentos antidepresivos. Es más, un estudio reflejó que la aceleración del ciclo inducida por antidepresivos era más frecuente en mujeres que en hombres.⁵⁵ Finalmente, como se indica más abajo, no se sabe si los hombres y las mujeres difieren en su respuesta a los efectos terapéuticos de los estabilizadores del estado emocional.

Además de la evidencia de que las mujeres con padecimiento bipolar son más propensas que los hombres a desarrollar un curso rápido, existe evidencia de que pueden tener más episodios depresivos que los hombres, en tanto que los hombres pueden desarrollar más episodios maníacos que las mujeres. Sin embargo, los trabajos al respecto son variados, tanto en resultados positivos⁵⁶⁻⁵⁸ como negativos.^{59,60} Además, existe evidencia que las mujeres con padecimiento bipolar pueden llegar a presentar desde episodios mixtos, en oposición a episodios puramente maníacos. De ahí que surja la posibilidad intrigante de que la diátesis depresiva femenina evidente en la población general también exista dentro del contexto del padecimiento bipolar. Esta posibilidad requiere de mayor investigación a medida que aprendemos más acerca de los mecanismos que subyacen al riesgo incrementado de depresión en las mujeres.

Diferencias de género en la reacción al tratamiento

Las diferencias de género en la reacción a los medicamentos psicotrópicos han recibido relativamente poca atención sistemática. Mecanismos periféricos y/o centrales podrían explicar las diferencias de género eficazmente; ejemplos de lo anterior incluyen la biodisponibilidad a la droga o el metabolismo, y ejemplos de esto último incluyen diferencias de género en la regulación neurotransmisora.^{63,64} Existe evidencia de diferencias entre los géneros en la farmacodinámica y la farmacocinética de la reacción hacia al menos algunos medicamentos psicotrópicos; en la mayoría de los casos, estas diferencias generan mayores niveles de plasma en las mujeres cuando hombres y mujeres reciben tratamiento con dosis equivalentes.^{63,64}

Varios estudios indican que la reacción de las mujeres es menor que la de los hombres a los antidepresivos tricíclicos, especialmente a la imipramina.^{65,66} En contraste, no se han encontrado diferencias de género en reacciones a los inhibidores de monoamina oxidasa o de recaptura de la serotonina, reflejando que este tipo de medicamentos debe preferirse al recetar a mujeres.^{67,68} Sin embargo, la eficacia para los dos géneros no se ha explorado en cuanto a muchos de los nuevos agentes, y se sabe poco acerca de los efectos secundarios en los dos géneros. Asimismo, generalmente los estudios no se han enfocado a si la transición menopáusica afecta las reacciones de las mujeres a medicamentos psicotrópicos, incluyendo los antidepresivos.

El estudio de los efectos psicotrópicos de las hormonas exógenas ha sido relegado por muchos años a un segundo plano, pero recientemente ha recibido bastante atención. Veintidós pruebas con controles mediante placebo probaron la eficacia del estrógeno en síntomas de depresión o trastornos depresivos relacionados con la menopausia. Las revisiones^{69,70} de estas pruebas han concluido que el estrógeno tiene un efecto de moderado a muy beneficioso en el estado emocional, particularmente entre las mujeres perimenopáusicas (en contraste con las posmenopáusicas). También existe evidencia de que un tratamiento largo (por ejemplo, superior a ocho meses) se asocia con mayor mejoría, y se sugiere como más efectiva una preparación transdérmica a base de

estradiol-17 β que la preparación oral. Las dos revisiones^{69,70} difieren en cuanto a si hay mayor beneficio del estrógeno en la menopausia natural o quirúrgica. Ambos coinciden en señalar que es inconsistente la evidencia que señala que añadir una progestina puede causar una ligera disminución en la mejoría del estado emocional inducido por el estrógeno. Sin embargo, es importante destacar que la gravedad de la sintomatología depresiva en las mujeres de estos estudios variaba, y con frecuencia no fue lo suficientemente grave como para clasificarla como TDM. Sin lugar a duda, los estudios no han encontrado un tratamiento hormonal único que sea efectivo para la depresión mayor, aun cuando dos estudios han mostrado que al agregar estrógeno a la fluoxetina o a la sertralina se puede aumentar la respuesta a los antidepresivos en mujeres mayores.^{71,72}

También se ha hecho caso omiso a la pregunta de si la menopausia o la terapia de reemplazo hormonal afectan el curso del padecimiento bipolar. Además, casi no hay estudios que aborden la cuestión de si existen diferencias de género en la reacción a los estabilizadores del estado emocional, incluyendo el litio o los anticonvulsivos. Es obvio que en esta área hace falta más investigación. En relación con la interacción droga-droga, existen varias áreas de interés para las mujeres con padecimiento bipolar. Una interacción droga-droga relevante es la de la carbamapina que aumenta la remoción de hormonas, por lo que las mujeres que están tomando este estabilizador emocional pueden verse en la necesidad de aumentar su dosis de anticonceptivos orales a fin de obtener protección adecuada.^{73,74} Por lo que toca a los efectos secundarios de largo alcance, existe evidencia de que las mujeres pueden tener mayor riesgo que los hombres de desarrollar hipotiradismo inducido por litio.⁷⁵ Además, en un hallazgo de potencial importancia para las mujeres con padecimiento bipolar, existe evidencia de que el uso de valproate en mujeres epilépticas puede estar asociado con irregularidades menstruales, hiperandrogenismo y ovarios policísticos, especialmente en mujeres que iniciaron tratamiento con este medicamento antes de los 20 años de edad.⁷⁶ Finalmente, hay evidencia de que el aumento de peso provocado por el consumo de valproate y la hiperinsulinemia

pueden ser variables en la producción de estas anomalías reproductivas.^{77,78} Esta línea de investigación destaca la importancia de un mayor estudio de los mecanismos y las consecuencias del aumento de peso inducido psicotrópicamente, que es un problema muy común en pacientes bipolares como unipolares.

Conclusión

En un lapso de tiempo relativamente corto, las diferencias de género en enfermedades psiquiátricas han pasado de ser un área sin reconocimiento a ser un área de estudio activo. Muchas cuestiones están empezando a recibir la atención adecuada, desde los mecanismos que subyacen a las enfermedades hasta asuntos meramente clínicos, como son las diferencias de género en la reacción a algún tratamiento. La investigación en esta área permitirá que se mejore la habilidad para tratar, y quizá hasta llegar a prevenir, los trastornos del estado emocional tanto en hombres como en mujeres. **PSI**

Referencias

1. Robins LN, Helzer JE, Weissman MM, et al. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41:949-958.
2. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:8-19.
3. Weissman MM, Bland R, Joyce PR, Newman S, Wells JE, Wittchen H-U. Sex differences in rates of depression: cross-national perspectives. *J Affect Disord*. 1993;29:77-84.
4. Levav I, Kohn R, Golding JM, Weissman MM. Vulnerability of Jews to affective disorders. *Am J Psychiatry*. 1997;154:941-947.
5. Rice J, Reich T, Andreason NC, et al. The familial transmission of bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44:441-447.
6. Kessler RC, McGonagle KA, Nelson CB, Hughes M, Swartz M, Blazer D. Sex and depression in the National Comorbidity Survey, II: cohort effects. *J Affect Disord*. 1994;30:15-26.
7. Anderson JC, Williams S, McGee R, Silva PA. DSM-III disorders in preadolescent children: prevalence in a large sample from the general population. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44:69-77.
8. McGee R, Feehan M, Williams S, Anderson J. DSM-III disorders from age 11 to age 15 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992;31:50-59.
9. Geller B, Clark K, Fox LW. Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow-up of 6 to 12 year old depressed children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994;33:461-468.
10. Cohen P, Cohen J, Kasen S, et al. An epidemiological study of disorders in late childhood and adolescence, I: age and gender specific prevalence. *J Child Psychol Psychiatry*. 1993;34:851-867.
11. Angold A, Worthman C. Puberty onset of gender differences in rates of depression: a developmental, epidemiological, and neuroendocrine perspective. *J Affect Disord*. 1993;29:145-158.
12. Silberg J, Pickles A, Rutter M, et al. The influence of genetic factors and life stress on depression among adolescent girls. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:225-232.

13. Angold A, Costello EJ, Worthman CM. Puberty and depression: the roles of age, pubertal status, and pubertal timing. *Psychol Med.* 1998;28:51-61.
14. Patton GC, Hibbert ME, Carlin J, et al. Menarche and the onset of depression and anxiety in Victoria, Australia. *J Epidemiol Community Health.* 1997;50:661-666.
15. Kendler KS, Prescott CA. A population-based twin study of lifetime major depression in men and women. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56:39-44.
16. Beatty WW. Gonadal hormones and sex differences in nonreproductive behaviors. In: Gerall A, Moltz H, Ward I, eds. *Sexual Differentiation.* New York, NY: Plenum Press. 1992:85-128.
17. Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:209-216.
18. Kendler KS, Karkowski LM, Corey LA, Neale MC. Longitudinal population-based twin study of retrospectively reported premenstrual symptoms and lifetime major depression. *Am J Psychiatry.* 1998;155:1234-1240.
19. Leibenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry.* 1996;153:163-173.
20. Leibenluft E, Ashman SB, Feldman-Naim S, Yonkers KA. Lack of relationship between menstrual cycle phase and mood in women with rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 1999;46(4):577-80.
21. Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:5308-5313.
22. Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, et al. Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature.* 1995;373:607-609.
23. Schloesser R, Hutchinson M, Joseffer S, et al. Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64:492-498.
24. Witelson S. Neural sexual mosaicism: sexual differentiation of the human temporo-parietal region for functional symmetry. *Psychoneuroendocrinology.* 1991;16:131-153.
25. McGlone J. Sex differences in human brain asymmetry: a critical survey. *Behav Brain Sci.* 1980;3:215-263.
26. Fox NA. If it's not left, it's right: electroencephalograph asymmetry and the development of emotion. *Am Psychol.* 1991;46:863-872.
27. Davidson RJ. EEG measures of cerebral asymmetry: conceptual and methodological issues. *Int J Neurosci.* 1988;39:71-89.
28. Davidson RJ, Fox NA. Frontal brain asymmetry predicts infants' response to maternal separation. *J Abnorm Psychol.* 1989;98:127-131.
29. Robinson RG, Boston JD, Starkstein SE, Price TR. Comparisons of mania and depression after brain injury: causal factors. *Am J Psychiatry.* 1988;145:172-178.
30. Starkstein SE, Mayberg HS, Berthier ML, et al. Mania after brain injury: neuroradiological and metabolic findings. *Ann Neurol.* 1990;27:652-659.
31. Drevets WC. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med.* 1998;49:341-361.
32. George MS, Ketter TA, Parekh PI, Herscovitch P, Post RM. Gender differences in regional cerebral blood flow during transient self-induced sadness or happiness. *Biol Psychiatry.* 1996;40:859-871.
33. Lang PJ, Bradley MM, Fitzsimmons JR, et al. Emotional arousal and activation of the visual cortex: an fMRI analysis. *Psychophysiology.* 1998;35:199-210.
34. Lang PJ, Greenwald MK, Bradley MM, Hamm AO. Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology.* 1993;30:261-273.
35. Isometsä ET, Henriksson MM, Aro H, Heikkinen ME, Kuoppasalmi KI, Lönnqvist JK. Suicide in major depression. *Am J Psychiatry.* 1994;151:530-536.
36. Moscicki EK. Identification of suicide risk factors using epidemiologic studies. *Psychiatr Clin North Am.* 1997;20:499-517.
37. Young MA, Fogg LF, Scheftner WA, Fawcett JA. Interactions of risk factors in predicting suicide. *Am J Psychiatry.* 1994;151:434-435.
38. Leibenluft E, Hardin TA, Rosenthal NE. Gender differences in seasonal affective disorder. *Depression.* 1995;3:13-19.
39. Ernst C, Angst J. The Zurich Study XII. Sex differences in depression. Evidence from longitudinal epidemiological data. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1992;241:222-230.
40. Young MA, Fogg LF, Scheftner WA, Keller MB, Fawcett JA. Sex differences in the lifetime prevalence of depression: does varying the diagnostic criteria reduce the female/male ratio? *J Affect Disord.* 1990;18:187-192.
41. Frank E, Carpenter LL, Kupfer DJ. Sex differences in recurrent depression: are there any that are significant? *Am J Psychiatry.* 1988;145:41-45.
42. Stunkard AJ, Fernstrom MH, Price A, Frank E, Kupfer D. Direction of weight change in recurrent depression: consistency across episodes. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47:857-860.
43. Angst J, Dobler-Mikola A. Do the diagnostic criteria determine the sex ratio in depression? *J Affect Disord.* 1984;7:189-198.
44. Young MA, Scheftner WA, Fawcett J, Klerman GL. Gender differences in the clinical features of unipolar depressive disorder. *J Nerv Ment Dis.* 1990;178:200-203.
45. Komstein SG, Schatzberg AF, Yonkers KA, et al. Gender differences in presentation of chronic major depression. *Psychopharmacol Bull.* 1996;31:711-718.
46. Thase ME, Reynolds CF, Frank E, et al. Do depressed men and women respond similarly to cognitive behavior therapy? *Am J Psychiatry.* 1994;151:500-505.
47. Sargeant JK, Bruce ML, Florio LP, Weissman MM. Factors associated with 1-year outcome of major depression in the community. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47:519-526.
48. Keitner GI, Ryan CE, Miller IW, Kohn R, Epstein NB. 12-month outcome of patients with major depression and comorbid psychiatric or medical illness (compound depression). *Am J Psychiatry.* 1991;148:345-350.
49. Winokur G, Coryell W, Keller M, Endicott J, Akiskal H. A prospective follow-up of patients with bipolar and primary unipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1993;50:457-465.
50. Simpson HB, Nee JC, Endicott J. First-episode major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54:633-639.
51. Zlotnick C, Shea MT, Pilkonis PA, Elkin I, Ryan C. Gender, type of treatment, dysfunctional attitudes, social support, life events, and depressive symptoms over naturalistic follow-up. *Am J Psychiatry.* 1996;153:1021-1027.
52. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
53. Tondo L, Baldessarini RJ. Rapid cycling in women and men with bipolar manic-depressive disorders. *Am J Psychiatry.* 1998;155:1434-1436.
54. Wehr TA, Goodwin FK. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry.* 1987;144:1403-1411.
55. Altschuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikaluskas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry.* 1995;152:1130-1138.
56. Angst J. The course of affective disorders, II: typology of bipolar manic-depressive illness. *Arch Psychiatr Neurol.* 1978;226:65-73.
57. Roy-Byrne P, Post RM, Uhde TW, Porcu T, Davis D. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatr Scand.* 1985;71(suppl):5-32.
58. Taschev T. The course and prognosis of depression on the basis of 652 patients deceased. In: Angst J, ed. *Classification and Prediction of Outcome of Depression.* Stuttgart, Germany: Schattauer Verlag; 1973:157-172.
59. Kukopulos A, Reginaldi D, Laddomada G, Floris G, Sena G, Tondo L. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatments. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol.* 1980;13:156-157.
60. Winokur G, Coryell W, Akiskal HS, Endicott J, Keller M, Mueller T. Manic-depressive (bipolar) disorder: the course in light of a prospective ten-year follow-up of 131 patients. *Acta Psychiatr Scand.* 1994;89:102-110.
61. McElroy SL, Keck PEJ, Pope HGJ, Hudson JI, Faedda GL, Swann AC. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry.* 1992;149:1633-1634.
62. McElroy S, Strakowski S, Keck PJ, Tugrul K, West S, Lonczak H. Differences and similarities in mixed and pure mania. *Compr Psychiatry.* 1995;36:187-194.
63. Dawkins K, Potter WZ. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropics: focus on women. *Psychopharmacol Bull.* 1991;27:417-426.
64. Yonkers KA, Kando JC, Cole JO, Blumenthal S. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. *Am J Psychiatry.* 1992;149:587-595.
65. Raskin A. Age-sex differences in response to antidepressant drugs. *J Nerv Ment Dis.* 1974;159:102-130.
66. Glassman AH, Perel JM, Shostak M, Kantor SJ, Fleiss JL. Clinical implications of imipramine plasma levels for depressive illness. *Arch Gen Psychiatry.* 1977;34:197-204.
67. Davidson J, Pelton S. Forms of atypical depression and their response to antidepressant drugs. *Psychiatry Res.* 1986;17:87-95.
68. Steiner M, Wheaton DE, Kreider MS, et al. Antidepressant response to paroxetine by gender. Presented at: 146th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May, 1993; San Francisco, Calif.
69. Yonkers KA, Bradshaw KD. Hormone replacement and oral contraceptive therapy: do they induce or treat mood symptoms? In: Leibenluft E, ed. *Gender Differences in Mood and Anxiety Disorders: From Bench to Bedside.* Washington, DC: American Psychiatric Press. 1999.
70. Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology.* 1997;22:189-212.
71. Schneider LS, Small GW, Clary C, et al. Estrogen replacement therapy status and antidepressant response to sertraline. Presented at: 151st Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 1998; Toronto, Ontario, Canada.
72. Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, Bystritsky A, Nemeroff CB, Barnett S. Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. *Am J Geriatr Psychiatry.* 1997;5:97-106.
73. Wilder BJ. Pharmacokinetics of valproate and carbamazepine. *J Clin Psychopharmacol.* 1992;12:64S-68S.
74. Mattson RH, Cramer JA, Darney PD, Naftolin F. Use of oral contraceptives by women with epilepsy. *JAMA.* 1986;256:238-240.
75. Vincent A, Brauch P, Vincent P. Early onset of lithium-associated hypothyroidism. *J Psychiatry Neurosci.* 1993;18:74-77.
76. Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KTS, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med.* 1993;329:1383-1388.
77. Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KTS, Myllylä VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol.* 1996;39:579-584.
78. Isojärvi JI, Rättyä J, Myllylä VV, et al. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol.* 1998;43:446-451.