

DIFERÈNCIES DE GÈNERE EN SALUT MENTAL

Anna Torresa, Estel Gelabertb, Susanna Subirab, Glòria Adama, BrumaPalaciosab, Lluïsa Garcia-Estevea

a Programa de Psiquiatria Perinatal i Recerca de Gènere. Institut Clínic de Neurociències. Hospital Clínic Universitari de Barcelona.

b Departament de Psicologia Clínica i de la Salut. Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducció

Com hem estat realitzant cada any, hem dut a terme una cerca específica sobre diferències de gènere en salut mental en les principals bases de dades (Pubmed, CINHALL, PsycInfo), obtenint més de 300 publicacions de les quals destaquem aquelles més noves, rellevants o que representen una continuïtat respecte el que hem destacat en anys anteriors.

En primer lloc volem destacar un article de revisió sobre l'ús dels models animals per investigar els efectes genètics lligats al sexe sobre el cervell, el comportament i la vulnerabilitat per desenvolupar trastorns psiquiàtrics (Davies, 2013). L'autor discuteix models animals realitzats en el ratolí que han permès determinar els substrats moleculars i fisiològics a través dels quals els gens lligats al sexe poden conferir vulnerabilitat a certes malalties clau (Davies, 2013). En una segona revisió, es discuteixen els mecanismes epigenètics que poden trobar-se en la base de les diferències de gènere tant per la vulnerabilitat als trastorns mentals com a la resiliència (Kigar & Auger, 2013). En aquest article els autors presenten el primer model de conducta social no dirigida a la mare (el joc social juvenil), així com els factors epigenètics que es troben implicats en la seva organització. Posteriorment discuteixen possibles variacions en factors epigenètics que estarien associats a un diferent patró de risc/resiliència de trastorns mentals (Kigar & Auger, 2013).

Diferències de gènere en el neurodesenvolupament

La teoria de l'Extreme Male Brain, tal i com ens hem referit a ella des de la primera revisió que vàrem realitzar, és una extensió de la teoria de l'empatització-sistematització de Baron-Cohen, segons la qual el cervell més masculinitzat tindria la necessitat d'entendre i construir sistemes basats en regles sistemàtiques (sistematització), mentre que el cervell més feminitzat tindria la necessitat d'entendre els estats mentals de la persona i experimentar una reacció apropiada (empatització) (Missy & Charles, 2013). En els trastorns de l'espectre autista (TEA) ens trobaríem una forma extrema de cervell sistemàtic. En una metanàlisi s'ha analitzat quantitativament la relació entre la ràtio digital 2D:4D i la seva relació amb el diagnòstic de TEA, i trets autistes, mesures d'empatia i sistematització en poblacions neurotípiques (Missy & Charles, 2013). S'han trobat associacions significatives de totes aquestes àrees amb un patró més masculí de la ràtio 2D:4D, especialment les persones amb TEA, que tenen un ràtio entre 0.10 i 0.77 DE menor que els controls. En un estudi de neuroimatge s'ha trobat evidència de masculinització en les dones amb TEA però no en els homes (Lai et al., 2013).

Estudis genètics i neuroendocrins mostren que en el sexe femení hi hauria un efecte protector respecte les variants genètiques de risc del TEA, requerint més càrrega familiar per manifestar el fenotip (Robinson, Lichtenstein, Anckarsäter, Happé, & Ronald, 2013; Werling & Geschwind, 2013). No obstant, també hi ha diferències de gènere en la presentació fenotípica del TEA (les noies presenten menys conductes repetitives i restrictives, menys conductes hiperactives i externalitzants, i més ansietat social) que podrien conduir cap a un infradiagnòstic (May, Cornish, & Rinehart, 2013; Werling & Geschwind, 2013). Les noies amb TEA són diagnosticades més tard que els nois (Begeer et al., 2013).

Diferències de gènere en els trastorns psicòtics

En un estudi sobre esquizofrènia i rendiment neuropsicològic s'ha trobat que la velocitat de processament s'associa a l'eficiència cognitiva en pacients amb esquizofrènia (Brébion et al., 2013). De la mateixa forma, s'han trobat associacions específiques de gènere entre el rendiment neuropsicològic i la

simptomatologia. Concretament, la memòria i la fluència verbals s'associen als símptomes negatius en els homes i als símptomes d'atenció en les dones; la memòria verbal s'associava també als símptomes depressius en les dones i als ansiosos en els homes (Brébion et al., 2013). En un altre estudi neuropsicològic s'ha trobat que el pitjor rendiment cognitiu s'associava a un pitjor insight cognitiu en el cas dels homes, però no hi havia aquesta associació en el cas de les dones (Kao et al., 2013).

Diferències de gènere en els trastorns afectius

Els resultats d'un estudi comunitari (Faravelli, Alessandra Scarpato, Castellini, & Lo Sauro, 2013) són consistents amb la literatura prèvia a l'hora de trobar una major incidència de trastorns afectius en les dones. Aquestes diferències s'igualarien després de la menopausa, el que fa posicionar als autors a favor de la hipòtesis hormonal: la variació hormonal de les dones afectaria a regions del cervell relacionades amb la regulació de l'estat d'ànim i del comportament (ex: còrtex prefrontal, hipocamp). En un estudi en pacients hospitalitzats sobre el paper de la testosterona i el cortisol en la fisiopatologia de la depressió es va trobar una associació negativa entre la inhibició i la testosterona en els homes deprimits, suggerint que la testosterona podria estar relacionada amb la fisiopatologia biològica de la depressió masculina (Matsuzaka et al., 2013). Pel que fa a les dones, els nivells de cortisol sèrics van ser superiors en les dones deprimides en comparació amb les controls, però no es varen trobar relacions entre els nivells de cortisol i puntuacions en depressió (Matsuzaka et al., 2013).

Un estudi de genètica molecular recolzà la hipòtesis de la influència del sexe en la relació del polimorfisme rs1006737 del gen CACNA1C amb endofenotips relacionats amb els trastorns afectius: en els homes, l'al·lel A es va associar amb majors símptomes depressius i labilitat emocional, i amb menor resiliència, suport social i optimisme. En les dones aquestes associacions es mostraren en el sentit contrari (Strohmaier et al., 2013). Pel que fa referència a alteracions estructurals relacionades amb la depressió, Kong et al. (2013) van trobar que, respecte als controls respectius, en les dones deprimides predominaven alteracions en el sistema límbic i en els homes en regions estriades, suggerint diferències en les estructures subjacents a la presentació clínica i en el tractament.

Pel que fa al trastorn bipolar (TB), un estudi realitzat amb pacients maníacs hospitalitzats confirmà troballes prèvies: les característiques depressives predominaren en les dones mentre que les maníacques en els homes (Azorin et al., 2013). Les dones presentaven major comorbiditat amb trastorns ansiosos i de la conducta alimentària i els homes amb trastorns relacionats amb l'abús de substàncies. Segons els autors aquest fet podria relacionar-se amb la presència de més problemes endocrins/metabòlics en les dones amb TB I i problemes neurològics i càncer en els homes amb TB I (Azorin et al., 2013).

Un treball realitzat al Japó analitzà les dades oficials publicades entre 1947-2010 per obtenir resultats sobre les diferències de gènere en els efectes dels factors socio-econòmics sobre el suïcidi. Els resultats indicaren diferències en l'evolució de les taxes de mortalitat, així com en les variables associades: en els homes, la desocupació fou el principal predictor de la mortalitat per suïcidi mentre que en les dones ho fou la taxa de fertilitat. Altres variables, com el divorci, es van relacionar negativament amb el suïcidi, en les dones. Malgrat les limitacions de l'estudi, els autors proposen considerar aquestes variables de gènere en les intervencions preventives (Liu et al., 2013). Al Canadà, en un treball retrospectiu sobre en nens i joves (de 10 a 25 anys) morts per suïcidi, van trobar que les noies havien contactat amb més freqüència, i amb major proximitat en el temps a la mort, amb un servei mèdic ambulatori o servei d'urgències que els nois, suggerint la necessitat de tenir-ho present per futures intervencions preventives (Rhodes et al., 2013).

Diferències de gènere en els trastorns afectius que afecten específicament les dones

Un treball sobre els episodis perinatals en els trastorns afectius mostrà com al voltant d'un 70% de les dones amb TB I, TB II i depressió major recurrent (DMR) van presentar al menys un episodi durant els seus embarassos i/o postparts. Concretament, el risc de presentar un episodi afectiu després del part fou del 50% en dones amb TB-I i un 40% en les dones amb TBII i DMR. Aquests episodis amb més freqüència s'iniciaven en el primer mes postpart, presentant la mania i la psicosi un inici més precoç que la depressió (Di Florio et al., 2013).

Durant aquest anys han estat prolífiques les revisions sistemàtiques amb meta-anàlisi sobre la depressió, el seu tractament i els efectes en els nounats. La depressió materna s'associa amb un augment del risc de part prematur i disminueix l'inici de la lactància (Grigoriadis, VonderPorten, Mamisashvili, Tomlinson, et al., 2013). Per altra banda, a partir dels treballs analitzats, els autors conclouen que els nadons exposats a fàrmacs antidepressius durant l'embaràs, presenten amb major freqüència síndrome de mala adaptació neonatal, dificultat respiratòria i tremolors (Grigoriadis et al., 2013). En canvi, no sembla que hi hagi una associació amb un major risc de malformacions congènites en general, si bé es troben diferències significatives en malformacions cardiovasculars (Grigoriadis et al., 2013). En una altra meta-anàlisi es confirmà aquestes associacions, si bé els resultats del grup exposat es trobaven dins del rang de la normalitat clínica (Ross et al., 2013). Així, conclouen que les decisions sobre el tractament farmacològic han de tenir en compte sobretot, els efectes adversos de la depressió no tractada. Tenint en compte aquests efectes, un estudi realitzat pel nostre equip d'investigació posà de manifest la importància de tenir en compte la planificació familiar en aquelles dones tractades amb fàrmacs antidepressius, ja que la manca de planificació fou un factor de risc per la discontinuació abrupta de fàrmacs ISRS al conèixer l'embaràs (Roca et al., 2013).

Si bé les intervencions preventives en salut mental perinatal han estat controvertides, una revisió sistemàtica mostra l'efectivitat de les intervencions psicosocials i psicològiques (visites domiciliàries, ajuda mútua telefònica, teràpia interpersonal) en la prevenció de la depressió postpart, especialment en les dones identificades de risc (Dennis & Dowswell, 2013). Una altra revisió sistemàtica s'ha centrat en les intervencions per la prevenció/reducció de la violència de gènere en les dones embarassades, si bé l'heterogeneïtat i la qualitat dels estudis existents impedeixen avaluar la seva eficàcia (Jahanfar, Janssen, Howard, & Dowswell, 2013). L'eficàcia de l'assistència telefònica durant l'embaràs i postpart ha estat específicament estudiada en una meta-anàlisi (Lavender, Richens, Milan, Smyth, & Dowswell, 2013). Si bé alguns resultats foren encoratjadors, incloent reducció de la simptomatologia depressiva, i augment de la durada de la lactància i la satisfacció general, no es disposa de prou evidència com per recomanar-la de forma rutinària.

Diferències de gènere en els trastorns d'ansietat

En aquest apartat destacarem estudis sobre el trastorn de pànic (TP), el trastorn obsessiu-compulsiu (TOC), l'ansietat social (AS), i el trastorn per estrès posttraumàtic (TEPT). Un estudi recent ha determinat que els homes amb TP mostrarien un major potencial d'unió al transportador de serotonina (5-HTT) a nivell del còrtex cingulat anterior i mesencèfal respecte als controls, mentre que en les dones no s'observen aquestes diferències. Aquest resultat podrien tenir repercussions en els mecanismes subjacents a l'eficàcia dels ISRS en homes i dones amb TP (Cannon et al., 2013).

Pel que fa al TOC, l'estudi de den Braber, de Geus, Boomsma i van't Ent (2013) mostrà com els canvis relacionats amb la simptomatologia obsessiva en la circumvolució temporal mitjana esquerra, el gir temporal mitjà dret i el precuneus dret, eren diferents per homes i dones. Aquestes troballes podrien, en part, explicar inconsistències en la literatura anterior així com mostrar la importància de tenir en compte el sexe en la investigació de la neurobiologia del TOC.

En un estudi comunitari realitzat a Canadà van trobar una prevalença d'AS en les dones lleugerament major que en els homes (MacKenzie & Fowler, 2013). Si bé totes les persones afectades d'AS mostraven alteracions en el funcionament de diverses àrees com el nivell educatiu, ocupació, ingressos i salut mental percebuda, en les dones les repercussions eren majors: amb major probabilitat presentaven una depressió major comòrbida, estaven al capdavant d'una família monoparental, tenien ingressos inferiors i percebien major estrès i pitjor salut mental que els homes (MacKenzie & Fowler, 2013).

Pel que fa al TEPT, Bernardy et al. (2013) van estudiar les pautes farmacològiques dels veterans de guerra durant un període d'11 anys. Les dones tenien major probabilitat de ser tractades amb qualsevol tipus de fàrmac que els homes (excepte la prozasina) i una tendència a l'augment de la prescripció de benzodiacepines, contràriament a les recomanacions clíniques, mentre que en els homes es presentava una disminució. Aquestes diferències no s'explicaven exclusivament per la presència de major comorbiditat en les dones amb TEPT.

Pel que fa referència al tractament psicològic, en un estudi sobre els efectes de la teràpia cognitiva de processament (CPT) sobre el TEPT van trobar que després de 3 mesos de seguiment els les dones es beneficiaven més dels resultats, obtenint millores més ràpides en la culpabilitat, ira/irritabilitat i símptomes dissociatius (Galovski, Blain, Chappuis, & Fletcher, 2013).

Referències

- Azorin, J.M., Belzeaux, R., Kaladjian, A., Adida, M., Hantouche, E., Lancrenon, S., & Fakra, E. (2013). Risks associated with gender differences in bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders*, 151(3), 1033–1040.
- Begeer, S., Mandell, D., Wijnker-Holmes, B., Venderbosch, S., Rem, D., Stekelenburg, F., & Koot, H.M. (2013). Sex differences in the timing of identification among children and adults with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(5), 1151–1156.
- Bernardy, N.C., Lund, B.C., Alexander, B., Jenkyn, A.B., Schnurr, P.P., & Friedman, M.J. (2013). Gender differences in prescribing among veterans diagnosed with posttraumatic stress disorder. *Journal of General Internal Medicine*, 28, Suppl 2, S542–548.
- Brébion, G., Villalta-Gil, V., Autonell, J., Cervilla, J., Dolz, M., Foix, A., ... Ochoa, S. (2013). Cognitive correlates of verbal memory and verbal fluency in schizophrenia, and differential effects of various clinical symptoms between male and female patients. *Schizophrenia Research*, 147(1), 81–85.
- Cannon, D.M., Klaver, J.M., Klug, S.A., Carlson, P.J., Luckenbaugh, D.A., Ichise, M., & Drevets, W.C. (2013). Gender-specific abnormalities in the serotonin transporter system in panic disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 16(4), 733–743.
- Davies, W. (2013). Using mouse models to investigate sex-linked genetic effects on brain, behaviour and vulnerability to neuropsychiatric disorders. *Brain Research Bulletin*, 92, 12–20.

- Den Braber, A., de Geus, E.J.C., Boomsma, D.I., & van't Ent, D. (2013). Obsessive-compulsive symptoms and related sex differences in brain structure: an MRI study in Dutch twins. *Twin Research and Human Genetics: The Official Journal of the International Society for Twin Studies*, 16(2), 516–524.
- Dennis, C.L. & Dowswell, T. (2013). Psychosocial and psychological interventions for preventing postpartum depression. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD001134.
- Di Florio, A., Forty, L., Gordon-Smith, K., Heron, J., Jones, L., Craddock, N., & Jones, I. (2013). Perinatal episodes across the mood disorder spectrum. *JAMA Psychiatry*, 70(2), 168–175.
- Faravelli, C., Alessandra Scarpato, M., Castellini, G., & Lo Sauro, C. (2013). Gender differences in depression and anxiety: the role of age. *Psychiatry Research*, 210(3), 1301–1303.
- Galovski, T.E., Blain, L.M., Chappuis, C., & Fletcher, T. (2013). Sex differences in recovery from PTSD in male and female interpersonal assault survivors. *Behaviour Research and Therapy*, 51(6), 247–255.
- Grigoriadis, S., VonderPorten, E.H., Mamisashvili, L., Eady, A., Tomlinson, G., Dennis, C.L., ... Ross, L.E. (2013). The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(4), e309–320.
- Grigoriadis, S., VonderPorten, E.H., Mamisashvili, L., Roerecke, M., Rehm, J., Dennis, C.L., ... Ross, L.E. (2013). Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(4), e293–308.
- Grigoriadis, S., VonderPorten, E.H., Mamisashvili, L., Tomlinson, G., Dennis, C.L., Koren, G., ... Ross, L.E. (2013). The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(4), e321–341.

- Jahanfar, S., Janssen, P.A., Howard, L.M., & Dowswell, T. (2013). Interventions for preventing or reducing domestic violence against pregnant women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD009414.
- Kao, Y.C., Liu, Y.P., Lien, Y.J., Lin, S.J., Lu, C.W., Wang, T.S., & Loh, C.H. (2013). The influence of sex on cognitive insight and neurocognitive functioning in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 44, 193–200.
- Kigar, S.L. & Auger, A.P. (2013). Epigenetic mechanisms may underlie the aetiology of sex differences in mental health risk and resilience. *Journal of Neuroendocrinology*, 25(11), 1141–1150. doi:10.1111/jne.12074
- Kong, L., Chen, K., Womer, F., Jiang, W., Luo, X., Driesen, N., ... Wang, F. (2013). Sex differences of gray matter morphology in cortico-limbic-striatal neural system in major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 47(6), 733–739.
- Lai, M.C., Lombardo, M.V, Suckling, J., Ruigrok, A.N.V, Chakrabarti, B., Ecker, C., ... Baron-Cohen, S. (2013). Biological sex affects the neurobiology of autism. *Brain: A Journal of Neurology*, 136(Pt 9), 2799–2815.
- Lavender, T., Richens, Y., Milan, S.J., Smyth, R.M.D., & Dowswell, T. (2013). Telephone support for women during pregnancy and the first six weeks postpartum. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7, CD009338.
- Liu, Y., Zhang, Y., Cho, Y.T., Obayashi, Y., Arai, A., & Tamashiro, H. (2013). Gender differences of suicide in Japan, 1947-2010. *Journal of Affective Disorders*, 151(1), 325–330.
- MacKenzie, M.B., & Fowler, K.F. (2013). Social anxiety disorder in the Canadian population: exploring gender differences in sociodemographic profile. *Journal of Anxiety Disorders*, 27(4), 427–434.
- Matsuzaka, H., Maeshima, H., Kida, S., Kurita, H., Shimano, T., Nakano, Y., ... Arai, H. (2013). Gender differences in serum testosterone and cortisol in patients with major depressive disorder compared with controls. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 46(2), 203–221.

- May, T., Cornish, K., & Rinehart, N. (2013). Does Gender Matter? A One Year Follow-up of Autistic, Attention and Anxiety Symptoms in High-Functioning Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. doi 10.1007/s10803-013-1964-y
- Missy L.,T. & Charles, N. (2013). A critical review of the research on the extreme male brain theory and digit ratio (2D:4D). *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(11), 2664–2676. doi:10.1007/s10803-013-1819-6
- Rhodes, A.E., Khan, S., Boyle, M.H., Tonmyr, L., Wekerle, C., Goodman, D., ... Manion, I. (2013). Sex differences in suicides among children and youth: the potential impact of help-seeking behaviour. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 58(5), 274–282.
- Robinson, E.B., Lichtenstein, P., Anckarsäter, H., Happé, F., & Ronald, A. (2013). Examining and interpreting the female protective effect against autistic behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(13), 5258–5262.
- Roca, A., Imaz, M.L., Torres, A., Plaza, A., Subirà, S., Valdés, M., ... Garcia-Esteve, L. (2013). Unplanned pregnancy and discontinuation of SSRIs in pregnant women with previously treated affective disorder. *Journal of Affective Disorders*, 150(3), 807–813.
- Ross, L.E., Grigoriadis, S., Mamisashvili, L., Vonderporten, E.H., Roerecke, M., Rehm, J., ... Cheung, A. (2013). Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 70(4), 436–443.
- Strohmaier, J., Amelang, M., Hothorn, L.A., Witt, S.H., Nieratschker, V., Gerhard, D., ... Schulze, T.G. (2013). The psychiatric vulnerability gene CACNA1C and its sex-specific relationship with personality traits, resilience factors and depressive symptoms in the general population. *Molecular Psychiatry*, 18(5), 607–613.
- Werling, D.M., & Geschwind, D.H. (2013). Sex differences in autism spectrum disorders. *Current Opinion in Neurology*, 26(2), 146–153.