

Volumen 3 | Número 2 | Marzo 2025

Revista Mexicana de
PSIQUIATRÍA
y Salud Mental

Dr. Rafael Jesús Salín Pascual
Editor General

ÓRGANO DE DIVULGACIÓN DE LA



AMPSM

Academia Mexicana de Psiquiatría y Salud Mental A.C.

Revista Mexicana de

PSIQUIATRÍA y Salud Mental

COMITÉ EDITORIAL

EDITOR GENERAL

DR. RAFAEL SALÍN PASCUAL

CO-EDITOR

DR. JOSÉ HUMBERTO NICOLINI SÁNCHEZ

EDITORA EJECUTIVA

LIC. LORENA RODRÍGUEZ RINCÓN GALLARDO

EDITORAS ASOCIADAS

DRA. MARTHA CAMARGO CALDERÓN

DRA. SCARLET BRITO CITALÁN

DR. ÓSCAR RAÚL RODRÍGUEZ MAYORAL

ACADÉMICOS FUNDADORES

DRA. YOLANDA ARMENDÁRIZ VÁZQUEZ

DR. FRANCISCO PAREDES CRUZ

DRA. EDITH GUERRERO URIBE

DR. ARSENIO ROSADO FRANCO

DRA. SOLEDAD RUIZ CANAÁN

CONSEJO EDITORIAL (REVISORES)

Dr. Sergio Ponce de León
JEFE DE INVESTIGACIÓN INCMNSZ

Dra. Feggy Ostroski Solis
PROFESOR TITULAR FACULTAD DE
PSICOLOGÍA

Dr. Fiacro Jimenez Ponce
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO -
NEUROCIRUGIA

Dr. Frances Artiga
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE
INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE
BARCELONA

Dra. Fernanda Pérez-Gay
Juárez
NEUROCIENCIAS MCGILL
UNIVERSITY

Dra. Xóchitl Duque Alarcón
COORDINADORA DE PSIQUIATRÍA
DEL ISSSTE

Dra. D. M. Lima Sánchez
FACULTAD DE MEDICINA - DEPTO
DE COMPUTACIÓN - UNAM

Dr. Oscar Rodriguez
Mayoral
DR. EN CM - UNIDAD CUIDADOS
PALIATIVOS - INCAN

Revista Mexicana de

PSIQUIATRÍA

y Salud Mental

CONTENIDO

Editorial

Rafael J. Salín-Pascual

28

Actualización en el diagnóstico, manejo y atención de las personas transexuales

Update on the diagnosis, management, and care of transgender people

Rafael J. Salín-Pascual

30

Comportamientos suicidas y patología dual

Suicidal behaviors and dual pathology

Yolanda Armendáriz Vázquez

52

Diferencia de género en pacientes con ansiedad social: revisión

Gender differences in patients with social anxiety: a review

Rafael J. Salín-Pascual

56

Interacciones genómicas y neurofisiológicas en la anhedonia relacionada con la distimia

Genomic and neurophysiological interactions in dysthymia-related anhedonia.

Martínez Virrueta Leslie, Angeles García Alma Samanta, Guadalupe Salas Martínez, Humberto Nicolini, Genis

Mendoza Alma Delia

74

Identidad transgénero, psicosis y salud mental en adolescentes. Una visión desde un hospital de la CDMX

Transgender identity, psychosis, and mental health in adolescents. A view from a Mexico City hospital.

Genis Mendoza Alma, Saurer Tizbe, García Ana Rosa, Zorrilla-Dosa J, Cavazos Josefa, Ariadna Salazar, Mejía Victor, Zavaleta-Ramírez Patricia, Lanzagorta Nuria, Callejas Adriana, Sosa Fernanda, Glanh David, Sarmiento Emmanuel,

Nicolini S. Humberto

82

EDITORIAL

Editorial

En las últimas dos décadas se ha conseguido que la homosexualidad y transexualidad no sean considerados enfermedades mentales, sino una variación de nuestra especie, que, por otra parte, se encuentra en otras especies animales. Sin embargo, esto no quiere decir que no se requiere del apoyo y supervisión de médicos psiquiatras y psicólogos clínicos, junto con el apoyo de endocrinólogos, urólogos y ginecólogos, estructuren el equipo de tratamiento para este grupo de personas.

¿Por qué se requiere de estos elementos de salud si ya no es una condición médica? El que ya no sea una enfermedad no implica que no se requiera de un proceso de rehabilitación o reafirmación. El problema se centra en que, históricamente, fueron neuropsiquiatras quienes abordaron inicialmente el tema haciendo un abordaje naturalista descriptivo como se hacía en el siglo XIX e inicios del siglo XX, en donde se escribía la historia natural del proceso. Los problemas para estas personas vienen con la interacción a nivel familiar, escolar y laboral, en gran parte por el desconocimiento del tema y el sesgo de odio de las personas diferentes a la norma binaria.

Las comorbilidades que presentan con mayor frecuencia son depresión mayor, ansiedad generalizada, ansiedad social y adicción a las sustancias en donde destaca el alcohol. Es por eso que no es suficiente una terapia de reasignación hormonal, se debe de estructurar un esquema familiar, escolar y laboral que permite el crecimiento y adaptación de estas personas.

En la actualidad, basados en estudios de seguimiento y cohortes, se han valorado nuevos esquemas de tratamiento que permitan menos efectos secundarios graves, como tromboembolias, hipertensión arterial, obesidad mórbida, entre algunas de estas.

El artículo de la Dra. Yolanda Armendáriz Vázquez, intitulado: "Comportamientos suicidas y patología dual", nos muestra un estudio de tres años en donde se evaluaron intento de suicidio en el

servicio de urgencias del Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez” de la Secretaría de Salud,

Se revisaron un total fueron 961 casos 314 hombres (33.12%) y 634 mujeres (66.87%), con suicidabilidad, autolesiones no suicidas, intento suicida fallido, con un rango de edad de 18 a 75, una media de 46 años, el grupo más representativo es de 18 a 30 años, en hombres 49.36%, en mujeres 57.25% de respecto al estado civil fueron solteros 78.34%, solteras 79.17%, la escolaridad en hombres secundaria 22.92%, mujeres 30.44%, el método utilizado más frecuente en ambas poblaciones cortes, seguido de ingesta de medicamentos y asfixia por ahorcamiento, la comorbilidad asociada fueron los trastornos afectivos y en relación con el uso de sustancias se encontró en hombres 6.05% y en mujeres 1.26%, siendo la principal sustancia el alcohol, seguido de tabaco y cannabis.

En el artículo: Interacciones genómicas y neurofisiológicas en la anhedonia relacionada con la distimia. De Martínez Virrueta et al, se hace. Una revisión de dos condiciones presentes en múltiples dolencias psiquiátricas como son la anhedonia y la distimia. Varias hipótesis tratan de explicar la etiología de la distimia; destacan la hipótesis genética, que incluye además factores ambientales y la hipótesis aminérgica, que apunta a una deficiencia de serotonina, noradrenalina y dopamina en el sistema nervioso central. Se ha propuesto que la transmisión genética de la vulnerabilidad a la depresión se debe a un modo poligénico de herencia, que también involucra factores ambientales. Mientras que la distimia es un trastorno afectivo crónico que al involucrar al sistema dopaminérgico mesolímbico, tiene como uno de los síntomas la incapacidad para disfrutar o experimentar placer.

Dr. C.M. Rafael J. Salín-Pascual
Editor
Marzo 2025.

ARTICULO DE REVISIÓN

Actualización en el diagnóstico, manejo y atención de las personas transexuales.

Update on the diagnosis, management, and care of transgender people.

Rafael J. Salín-Pascual¹

Resumen

Se hace una revisión de los avances del conocimiento sobre el tratamiento de las personas transexuales. En primer lugar se comenta sobre los avances en sacar de las clasificaciones psiquiátricas y de las enfermedades en general a la homosexualidad y la transexualidad. Se valora el porcentaje de estas personas, que se estimaba en función de las que acudían a atención médica, estas cifras estaban infravaloradas, por ejemplo 1,58 en MT y de 1,22 en HT por 100,000 habitantes. Sin embargo en estudios tipo censos poblacionales en algunos países los números suben a 0.7 % en MT y de 0,5 % en HT y en estudios ms recientes de tipo censo poblacional llegan hasta 0.8 % en MT y 0.7 en HT.

Existe una alta prevalencia de trastornos mentales, en ambos grupos, en donde destaca la ansiedad generalizada y la depresión mayor además del uso de sustancias adictivas. Se ha encontrado que la falta de tratamiento hormonal de quienes desean un cambio físico es el predictor más fuerte de diagnósticos de salud mental. Por lo tanto, el tratamiento hormonal de quienes desean un cambio físico debe ser accesible, ya que esto reducirá la morbilidad y mejorará la calidad de vida de las personas transgénero.

Las pautas de la Sociedad de Endocrinología recomiendan que un profesional psiquiátrico confirme el diagnóstico de disforia de género y/o incongruencia de género en mujeres transgénero antes del inicio de la terapia hormonal. Esta se ha modificado para MT en donde los estrógenos derivados de equinos, se han sustituidos por ser estos los que tienen mas prevalencia de tromboembolia. ahora al estradiol oral, cutáneo o IM son las recomendados. En cuanto a medicamentos para reducir la testosterona, los mas usados son la espironolactona y la ciproterona. Hay cambios en la distribución de grasa, en senos, y nalgas, así como en muslo, el vello corporal no desaparece, solo se hace mas delgada y la voz no cambia con las hormonas. Se revisa el impacto en otros aparatos y sistemas.

Los hombres transgénero deben ser informados de las posibilidades, consecuencias, limitaciones y riesgos del tratamiento con testosterona. Las opciones de preservación de la fertilidad deben discutirse antes de iniciar una intervención médica. Más recientemente, se demostró que la administración subcutánea de testosterona es efectiva y preferida por los hombres transgénero en una dosis media de 75 mg semanales. También se puede administrar en forma inyectada como undecanoato de testosterona. Otras formas utilizadas son los parches y ungüentos transdérmicos. Se revisan los efectos en diferentes aparatos y sistemas de la testosterona. Destaca, calvicie, acné, engrosamiento de la voz, entre otros.

El que las personas transexuales acudan al medico especialista para su transición es muy relevante. Cada persona puede querer ciertos cambio y pero no otros, y el especialista se convierte en una especie de sastre clínica que ajusta el tratamientos y el manejo de los efectos del estado físico y mental. En países donde esto no se hace, y las personas se automedican por recomendación de otras transexuales, la sobrevivencia se acorta y sus expectativas de expresión de la coherencia de genero es limitada.

Palabras clave: Transexual – Género – Estrógenos – Testosterona- Manejo Médico

Abstract

This paper reviews advances in knowledge regarding the treatment of transgender individuals. First, it discusses the progress made in removing homosexuality and transsexuality from psychiatric classifications and general illnesses. The percentage of these individuals, which was estimated based on those seeking medical care, is assessed. These figures were underestimated, for example, 1.58 in transgender individuals and 1.22 in transgender individuals per 100,000 inhabitants. However, in population-based census studies in some countries, the figures rise to 0.7% in transgender individuals and 0.5% in transgender individuals. More recent population-based census studies reach 0.8% in transgender individuals and 0.7% in transgender individuals.

Rafael J. Salín-Pascual

1. Departamento de
Psiquiatría y Salud
Mental. Facultad de
Medicina
Universidad Nacional
Autónoma de México

Autor de
correspondencia:
Dr. Rafael J. Salín-Pascual
Departamento de
Psiquiatría y Salud
Mental
Facultad de Medicina
Universidad Nacional
Autónoma de México
rafasalinpas@gmail.com

There is a high prevalence of mental disorders in both groups, particularly generalized anxiety and major depression, in addition to substance use. Lack of hormonal treatment among those seeking physical change has been found to be the strongest predictor of mental health diagnoses. Therefore, hormonal treatment should be accessible to those seeking physical change, as this will reduce morbidity and improve the quality of life of transgender people.

The Endocrine Society guidelines recommend that a psychiatric professional confirm the diagnosis of gender dysphoria and/or gender incongruence in transgender women before starting hormone therapy. This has been modified for TM, where equine-derived estrogens have been replaced because they have a higher prevalence of thromboembolism. Oral, cutaneous, or intravenous estradiol are now recommended. Regarding testosterone-lowering medications, the most used are spironolactone and cyproterone. There are changes in fat distribution in the breasts, buttocks, and thighs. Body hair does not disappear, only thins, and the voice does not change with hormones. The impact on other organs and systems is reviewed.

Transgender men should be informed of the possibilities, consequences, limitations, and risks of testosterone treatment. Fertility preservation options should be discussed before initiating medical intervention. More recently, subcutaneous administration of testosterone was shown to be effective and preferred by transgender men at an average dose of 75 mg weekly. It can also be administered in injected form as testosterone undecanoate. Other forms used include transdermal patches and ointments. The effects of testosterone on different organs and systems are reviewed. These include baldness, acne, and deepening of the voice, among others.

It is highly important for transgender people to consult a specialist for their transition. Each person may want certain changes but not others, and the specialist becomes a kind of clinical tailor who adjusts treatment and management to the effects of physical and mental states. In countries where this is not done, and people self-medicate on the recommendation of other transsexuals, survival is affected and their expectations for expressing gender coherence are limited.

Keywords: *Transsexual – Gender – Estrogens – Testosterone – Medical Management*

INTRODUCCIÓN

En la mayoría de las clasificaciones psiquiátricas la transexualidad así como la homosexualidad, ya no se consideran enfermedades. Sin embargo, se requiere que acuden a un psiquiatra o un especialista en este tema, que pueda certificar su condición para proceder a algún tipo de atención de rehabilitación quirúrgica o reasignación hormonal, que les permita hacer coherente su forma de percibirse internamente con el fenotipo o la apariencia.

Históricamente fueron los psiquiatras los que abordaron estos temas, en un principio coleccionando una serie de artículos en forma de viñetas o libros. Este fue el caso del médico, sexólogo Dr. Magnus Hirschfeld, quien por primera vez acuñó el término transexual, que él llamó “transexual psíquico”¹

La publicación de “El Fenómeno Transexual” del endocrinólogo Harry Benjamin en 1966² fue un tremendo punto de inflexión en la historia médica trans. La legibilidad del texto, su amplia publicación, su recomendación de que el “tratamiento” para las personas trans debería basarse en el campo médico en lugar del psicológico, su estandarización de dichos “tratamientos” médicos para las personas trans y su teoría de la transexualidad como un espectro en lugar de un conjunto de dos diagnósticos dicotómicos, fueron

ideas novedosas, cada una de ellas tremendamente impactante entre quienes estudiaban a las personas trans en ese momento, así como entre quienes estudiarían la transexualidad en las décadas siguientes. Como resultado, el fenómeno transexual marcó el comienzo de una mayor legitimidad para el tratamiento médico (quirúrgico y hormonal, en lugar del psicológico) de los pacientes trans. Fomentó la apertura de varias clínicas de salud trans en los Estados Unidos, amplió enormemente la conciencia del público en general sobre la existencia de las personas trans y alteró fundamentalmente el movimiento de la política trans en el futuro.³⁻⁷ En la fase médica se hablaba del “Síndrome de Harry Benjamin”, y su esquema terapéutico de reasignación hormonal. En la actualidad las sociedades endocrinológicas europeas se han unido para publicar un manual de tratamiento estandarizado de las personas transexuales.

DESPATOLOGIZAR EL CONCEPTO

El deseo de despatologizar el hecho de ser transgénero y la importancia de garantizar el acceso a la atención sanitaria han sido un dilema tanto en el desarrollo de la edición actual del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) como en la CIE-11⁴. El diagnóstico de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría en el DSM-5 aborda la angustia causada

por la incongruencia entre el sexo asignado al nacer y el género experimentado como disforia de género. Este diagnóstico tiene como objetivo clasificar los síntomas (disforia) y no al individuo. Para que un individuo cumpla con los criterios de diagnóstico de disforia de género, debe presentar una marcada incongruencia entre el género experimentado/expresado y el género asignado, de al menos 6 meses de duración⁸ y tener disforia, esto es ansiedad por su condición. El 80 % de las personas atendidas en la clínica de la diversidad sexual en la UNAM, no tenían disforia, aunque algunas si tenían la fantasía de la cirugía de reasignación, y se limitaban por el costo de la misma.

Si llegar a un consenso para desarrollar términos para clasificar a los adultos transgénero ha sido complicado, crear criterios para los niños ha sido aún más complejo. La CIE-11 propone el diagnóstico de incongruencia de género en niños⁹⁻¹⁰, mientras que el DSM-5 utiliza el diagnóstico de disforia de género en niños. Aun cuando la disforia como tal sea en parte la falta de entendimiento de los progenitores de la condición de sus hijos.

PREVALENCIA

Más de 20 estudios han buscado investigar las tasas de prevalencia de personas transgénero. Aunque más recientemente se han informado tasas de prevalencia de identidades transgénero utilizando estudios de población, la mayor parte de la literatura disponible ha extrapolado las tasas de prevalencia de personas que asisten a clínicas de salud transgénero⁷. Algunos de los primeros estudios epidemiológicos, que se centraron en personas que buscaban servicios para someterse a una cirugía genital de afirmación de género¹², encontraron tasas de prevalencia de 0,40 por 100.000 personas. Se encontró que la relación entre los varones asignados al nacer y las mujeres asignadas al nacer era de 4 a 1¹¹⁻¹⁴. Otros estudios europeos, basados en personas que acuden a servicios de salud para transexuales, proporcionan diferentes tasas de prevalencia a lo largo del tiempo: 1,22 por 100.000 (1976 a 1980), 1,58 por 100.000 (1976 a 1983) y 2,77 por 100.000 (1976 a 1986)¹⁴.

Una vez más, se ha descubierto que las tasas de personas transgénero asignadas al nacer como varones son más altas que las de personas transgénero asignadas al nacer como mujeres, en una proporción de 3 a 1. Los estudios que analizan períodos más recientes (entre 1972 y 1996) proporcionan tasas de prevalencia más altas de 3,42 por 100.000, con proporciones más similares entre mujeres y varones asignados al nacer (1,4 a 1)¹⁵.

Los estudios también han examinado el número de personas que han solicitado a las agencias gubernamentales cambiar su estatus de género legalmente. Estos estudios han descrito tasas de

prevalencia que van desde 2,1 (15) a 16,6 (16) por cada 100.000 personas. Un metaanálisis reciente encontró una prevalencia general de transexualismo (ya que este es el diagnóstico y el término utilizado en los artículos publicados) de 4,6 en 100.000 individuos: 6,8 para mujeres transgénero y 2,6 para hombres transgénero, con un aumento en la prevalencia informada durante los últimos 50 años⁸.

Sin embargo, no todas las personas transgénero desean y/o buscan atención médica para afirmar su género¹. Para identificar la prevalencia general de las personas transgénero (incluidas las que no acceden a los servicios), los estudios de población pueden ser más representativos de la comunidad transgénero. Los estudios basados en la población han encontrado una tasa de prevalencia considerablemente más alta que las informadas en estudios clínicos. Por ejemplo, un estudio en el que se preguntó a una muestra de participantes de la comunidad en los Estados Unidos de Norteamérica (28.045 personas de entre 18 y 64 años) si se consideraban transgénero encontró una tasa de prevalencia del 0,5%¹⁸. Estudios de los Países Bajos y Bélgica describieron que el 0,7%¹⁸ y el 1,1%¹⁹ de las personas a las que se les asignó el sexo masculino al nacer y el 0,6%¹⁸ y el 0,8%¹⁹ de las personas a las que se les asignó el sexo femenino al nacer informaron una identidad de género incongruente.

La mayoría de los estudios epidemiológicos se han realizado en países occidentales, particularmente en Europa y los Estados Unidos de Norteamérica. Las sociedades que son más igualitarias y abiertas facilitarán la expresión de la diversidad de género y, por lo tanto, las tasas de prevalencia en esos países pueden ser más altas que en sociedades más restrictivas. Las tasas de prevalencia bajas en ciertas sociedades pueden tener que considerarse con cautela, ya que pueden reflejar un síntoma de represión. La prohibición de la expresión de la identidad de género por razones personales, culturales o religiosas puede manifestarse como angustia e infelicidad profunda y puede conducir al desarrollo de problemas de salud mental²¹.

Salud mental en personas transgénero y el efecto del tratamiento hormonal

Prevalencia general de diagnósticos de salud mental Los estudios que investigan las tasas de diagnósticos de salud mental en la población transgénero, una vez más, se han centrado en quienes asisten a servicios de salud para transgénero.²² La mayoría de los estudios han sido transversales y reportan altas tasas de trastornos afectivos (38%)²² como depresión²³ y trastornos de adaptación²⁴, así como trastornos de ansiedad (17%)^{25, 26}. También se ha encontrado que las tasas de autolesiones no suicidas son muy altas, particularmente entre los jóvenes (46%), así como los intentos de suicidio²⁷⁻²⁹. Los pocos estudios que compararon sus hallazgos

con la población cisgénero general (controlada por edad y sexo) encontraron que ciertos diagnósticos de salud mental, como los trastornos de ansiedad, son tres veces más frecuentes entre las personas transgénero en comparación con las personas cisgénero ²⁵.

Diferencias en la prevalencia según el género Existen algunas discrepancias en cuanto a si los diagnósticos de salud mental son más comunes entre los hombres transgénero o entre las mujeres transgénero. Algunos estudios han encontrado que los diagnósticos de salud mental no estaban relacionados con el género asignado o identificado ^{30, 31}, mientras que otros estudios han demostrado tasas más altas de trastornos del estado de ánimo ^{23, 32}, trastornos de ansiedad ³², trastornos de adaptación ¹⁸ y abuso de sustancias ²⁴ entre las mujeres transgénero que entre los hombres transgénero. La mayoría de esos estudios están sesgados al no controlar los factores que se sabe que influyen en los diagnósticos de salud mental, en particular el tratamiento hormonal. Esto significa que las personas han sido reclutadas para estudios independientemente de si están en tratamiento hormonal o no, aunque la investigación ha confirmado que dicho tratamiento reduce los problemas de salud mental. Curiosamente, estudios controlados a gran escala más recientes que involucraron solo a personas transgénero que no estaban en tratamiento encontraron que los trastornos de ansiedad eran más frecuentes entre los hombres transgénero que entre las mujeres transgénero ⁽²⁵⁾. Un estudio similar también encontró que los niveles de autolesión también eran más altos entre el mismo grupo ²⁸.

Predictores de problemas de salud mental

Se han encontrado varios factores que predicen problemas de salud mental entre la población transgénero que asiste a servicios de salud transgénero, como experiencias de victimización (o experiencias transfóbicas), baja autoestima ²⁷ y problemas interpersonales. ^{28, 33} Se ha encontrado que la falta de tratamiento hormonal de quienes desean un cambio físico es el predictor más fuerte de diagnósticos de salud mental. ^{21, 25, 31}

El papel del tratamiento hormonal en la salud mental.

Una serie de estudios longitudinales han explorado el papel del tratamiento hormonal en la salud mental y la calidad de vida entre las personas transgénero que desean un tratamiento de afirmación de género. Estos estudios, que se han realizado principalmente en Europa [Suecia ³⁴, Italia ³⁵, Bélgica ³⁶] y Alemania ³⁷, han demostrado que la salud mental de las personas (niveles de depresión y ansiedad) mejoró significativamente después del tratamiento hormonal. Se necesitan estudios de seguimiento a largo plazo y estudios que involucren a grandes grupos de personas para evaluar si

estas mejoras se mantienen. Por lo tanto, el tratamiento hormonal de quienes desean un cambio físico debe ser accesible, ya que esto reducirá la morbilidad y mejorará la calidad de vida de las personas transgénero.

Arrepentimientos posteriores al tratamiento.

La literatura sobre el arrepentimiento posterior al tratamiento es compleja de interpretar. La satisfacción general después del tratamiento de afirmación de género es alta. Un estudio de hace 20 años encontró que el 1% de las mujeres transgénero y el 1% de los hombres transgénero lamentaron posteriormente su decisión de someterse a un tratamiento hormonal y/o quirúrgico. ³⁸

Hay muchas causas de arrepentimiento. Con frecuencia, la insatisfacción después de la cirugía de afirmación de género se ha interpretado como arrepentimiento con respecto a la transición social y médica. Para distinguir a las personas que expresan insatisfacción después del tratamiento de afirmación de género de las que desean destransicionar y regresar a su sexo asignado al nacer, Pfaffenbach ⁽³⁹⁾ en 1992 diferenció los arrepentimientos menores de los mayores. En una de las clínicas de género más grandes (Ámsterdam), 2034 personas recibieron tratamiento entre 1975 y 1998. Diez de estas personas indicaron posteriormente que lamentaban su decisión de haberse sometido al tratamiento (nueve mujeres transgénero y un hombre transgénero – 2 %). ³⁹ El motivo de esos arrepentimientos variaba desde la identificación con el sexo asignado al nacer y el deseo de destransición (n = 6) (clasificado como arrepentimientos mayores) hasta la insatisfacción con el resultado de la cirugía o la pérdida de apoyo después del tratamiento de afirmación de género (n = 4) (arrepentimientos menores). En una revisión en 2005, el número de arrepentimientos mayores y menores aumentó en 5 de un total de 3090 sujetos. En 2015, el número total de sujetos tratados había aumentado a 6793, pero no hubo un mayor aumento en aquellos que expresaron arrepentimiento.

LA INTERVENCIÓN PSIQUIÁTRICA

Los diagnósticos de salud mental son comunes en la población transgénero, posiblemente debido a valores sociales negativos, pero mejoran una vez que se inicia el tratamiento de afirmación de género. Esto resalta la importancia del tratamiento hormonal y el acceso a una atención médica adecuada para personas transgénero, en donde se combinen los conocimientos de psiquiatría y endocrinología. Aunque los servicios de salud financiados por el estado, que están disponibles principalmente en Europa, pueden desarrollar servicios donde se puedan satisfacer las necesidades de la población transgénero, incluida la evaluación, el apoyo psicológico (cuando sea necesario), el tratamiento hormonal y la cirugía de afirmación de género, otros

sistemas de atención médica pueden no ser tan afortunados y las personas transgénero pueden encontrarse buscando profesionales que puedan prescribir y monitorear con confianza el tratamiento hormonal.

TRATAMIENTO HORMONAL EN MUJERES TRANSGÉNERO

Evaluación inicial de mujeres transgénero

Las mujeres transgénero buscan terapia hormonal para cambiar su apariencia física para que coincida mejor con su identidad y expresión de género ^{40, 41}. Además, las mujeres transgénero experimentan una mejor calidad de vida y una disminución de la disforia de género al iniciar la terapia hormonal ^{42, 43}. En los Estados Unidos de Norteamérica, Canadá y la mayor parte de Europa, las mujeres transgénero deben buscar profesionales médicos para la terapia hormonal porque estos medicamentos solo están disponibles con receta, pero también existe un mercado negro, en particular para los anticonceptivos orales. En los países no occidentales, la terapia hormonal a menudo se prescribe por cuenta propia sin la supervisión de un profesional médico. La evidencia disponible de los Estados Unidos de Norteamérica y Europa sugiere que la terapia hormonal iniciada y monitoreada bajo la supervisión de un profesional médico está asociada con tasas muy bajas de eventos adversos. ^{44, 45}

Las pautas de la Sociedad de Endocrinología recomiendan que un profesional médico confirme el diagnóstico de disforia de género y/o incongruencia de género en mujeres transgénero antes del inicio de la terapia hormonal. Los profesionales médicos deben documentar que la disforia de género ha sido persistente y que la persona es capaz de tomar una decisión informada y dar su consentimiento para el tratamiento. ⁴⁰ Sin embargo, no existen pruebas psicológicas validadas ni estudios de imagen que hayan sido clínicamente útiles para diagnosticar la disforia de género ⁴⁶, lo que probablemente se deba a que las personas con expresiones y conductas no conformes con su género representan una población muy grande y heterogénea. No existe un sustrato biológico demostrable para la incongruencia de género. En este sentido, los profesionales médicos han estado avanzando hacia un modelo más afirmativo en cuanto al género, mediante el cual el profesional médico proporciona un enfoque de atención más centrado en el paciente y comprende las necesidades de la persona en lugar de hacer un diagnóstico del paciente. ^{47, 48}

Detección de afecciones antes del inicio de la terapia hormonal

Los profesionales médicos deben evaluar a las mujeres transgénero para detectar afecciones que puedan verse exacerbadas por la terapia hormonal.

Los pacientes con antecedentes de enfermedades tromboembólicas, como trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, deben someterse a una evaluación y tratamiento antes del inicio de la terapia hormonal ⁴⁰. Además, se deben modificar los factores de riesgo que pueden aumentar el riesgo de afecciones tromboembólicas, como el tabaquismo, la obesidad y el estilo de vida sedentario. En pacientes con factores de riesgo modificables, como trombofilia conocida, antecedentes de trombosis o antecedentes familiares importantes de tromboembolia, puede ser necesario considerar el tratamiento con estrógenos transdérmicos y/o el tratamiento concomitante con terapia anticoagulante, aunque hay datos limitados para orientar las decisiones de tratamiento. ^{49, 50} Otras enfermedades, como cánceres sensibles a las hormonas, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad cerebrovascular, hiperprolactinemia, hipertrigliceridemia y coleditiasis, deben evaluarse antes del inicio de la terapia con estrógenos, ya que estas afecciones pueden verse exacerbadas por los estrógenos.

Modalidades de terapia hormonal en mujeres transgénero

Existen dos clases principales de medicamentos utilizados en mujeres transgénero: (1) terapias con estrógenos y (2) terapias hormonales para reducir los niveles de andrógenos.

Terapias con estrógenos.

El estrógeno sintético etinilestradiol era un estrógeno ampliamente utilizado en Europa antes de 2003. Sin embargo, dadas las recientes preocupaciones de seguridad sobre su potencial protrombótico y su posible papel en la enfermedad cardiovascular, la mayoría de las clínicas han cambiado ahora al estradiol oral, cutáneo o IM- 51. Se han informado algunos regímenes de estrógenos de uso común en mujeres ⁴⁰; sin embargo, hay muy pocos estudios comparativos directos que comparen la eficacia y la seguridad de los regímenes de estrógenos. En un gran estudio de cohorte multinacional (titulado Red Europea para la Investigación de la Incongruencia de Género) de cuatro países europeos (Bélgica, Países Bajos, Italia y Noruega), a 300 mujeres transgénero se les prescribió valerato de estradiol oral a 4 mg diarios o valerato de estradiol a 20 mg IM cada 2 semanas o un parche de estradiol (100 mg diarios), cada uno con acetato de ciproterona (CPA) a 50 mg diarios. ⁵² A corto plazo (<5 años), estos regímenes se asocian con elevaciones leves de prolactina ⁵³ y mejoras en la densidad mineral ósea (DMO) después de 1 año de terapia. ⁵⁴ No se han publicado eventos adversos a corto o largo plazo de esta cohorte utilizando este régimen hormonal.

En una cohorte alemana, se trató a mujeres transgénero con un régimen de valerato de estradiol a

10 mg IM cada 10 días. Los autores también informaron ganancias a corto plazo en la densidad ósea después de 24 meses de terapia junto con un índice de masa corporal (IMC) más alto con un aumento de la masa grasa y una disminución de la masa corporal magra.⁵⁵

En el Reino Unido, a las mujeres transgénero se les prescribía anteriormente etinilestradiol o estrógeno equino conjugado, pero ahora se cambia a estradiol oral en una dosis de ~4 mg diarios.⁵⁶ En una revisión retrospectiva de mujeres transgénero en el Reino Unido, las mujeres transgénero a las que se les prescribía estrógenos equinos conjugados orales tenían un mayor riesgo de tromboembolia en comparación con las mujeres transgénero que tomaban valerato de estradiol oral o etinilestradiol. En esta cohorte, el 4,4% de las mujeres transgénero que tomaban estrógeno equino conjugado oral experimentaron un evento tromboembólico en comparación con el 1% en las mujeres transgénero que tomaban estradiol o etinilestradiol ($P = 0,026$).

En los Estados Unidos de Norteamérica, la terapia con estrógenos se puede prescribir en forma de comprimidos orales, inyecciones IM y preparaciones transcutáneas.⁴¹ La prescripción más común en los Estados Unidos de Norteamérica es la de estradiol oral en dosis de 4 a 5 mg diarios.^{57, 58} Faltan estudios que comparen la seguridad y la eficacia a largo plazo entre las diferentes formulaciones de estrógenos. Las dosis de estradiol se pueden ajustar a niveles séricos de estradiol de ~200 pg/mL (734 pmol/L).⁴⁰

Terapias para reducir los andrógenos.

Las mujeres transgénero a menudo requerirán la adición de un medicamento para reducir los niveles de testosterona al rango femenino.⁵⁹ En la mayoría de los países europeos, el medicamento para reducir los andrógenos que se prescribe con más frecuencia es ciproterona (CPA) oral 50 mg al día.^{44, 52, 60} La ciproterona actúa principalmente como un bloqueador del receptor de andrógenos, pero también tiene cierta actividad similar a la progesterona.⁶¹ Sin embargo, dados los informes de mayor riesgo de meningiomas⁶²⁻⁶⁴, asociación con depresión⁵⁶ y mayor riesgo de hiperprolactinemia⁵³ con el uso de CPA, en el Reino Unido, a las mujeres transgénero ahora se les prescriben agonistas de GnRH (Hormona Liberadora de Gonadotropina) para reducir las concentraciones de testosterona.⁶⁵ A diferencia del resto de Europa y Estados Unidos de Norteamérica, el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido proporciona gratuitamente agonistas de GnRH a las mujeres transgénero.⁵⁶

La espironolactona es el medicamento para reducir la testosterona que se prescribe con más frecuencia en Estados Unidos de Norteamérica.^{57, 58} La espironolactona se conoce clásicamente como un antagonista del receptor de mineralocorticoides y un diurético ahorrador de potasio. También tiene propiedades antiandrogénicas al reducir directamente la

síntesis de testosterona y la acción de la testosterona en el receptor de andrógenos.⁴⁰ Una cohorte estadounidense de ~100 mujeres transgénero descubrió que la terapia con estrógenos en combinación con espironolactona oral a 200 mg diarios fue eficaz para reducir los niveles séricos de testosterona al rango de testosterona sérica femenina cisgénero después de ~1 año de terapia.⁶⁶ Los bloqueadores de los receptores de andrógenos periféricos, como la flutamida o la dutasterida, no se han recomendado para su uso en mujeres transgénero porque estos agentes no reducen los niveles séricos de testosterona y hay pocos estudios publicados en esta población.⁴⁰

Otras terapias hormonales de segunda línea.

Progesterona: las terapias con progesterona, como la medroxiprogesterona, se han utilizado como un segundo agente para reducir las concentraciones de testosterona en niñas y mujeres transgénero.⁵⁷ Algunas mujeres transgénero pueden solicitar progesterona para mejorar el desarrollo de los senos; sin embargo, no hay estudios clínicos que respalden un efecto positivo de la progesterona en el desarrollo de los senos.⁶⁷ Además, existen preocupaciones con respecto al posible aumento del riesgo de tromboembolia y accidente cerebrovascular en las mujeres cisgénero que toman progesterona.^{68, 69} Por lo tanto, la terapia con progesterona no es un medicamento de uso rutinario en mujeres transgénero.

Inhibidores de la 5-alfa-reductasa: Algunas mujeres transgénero pueden experimentar pérdida de cabello de patrón masculino y pueden buscar tratamientos para detener la caída del cabello y/o recuperar el cabello. En general, reducir los niveles séricos de testosterona al rango femenino cisgénero suele ser suficiente para detener la caída del cabello en la mayoría de las mujeres transgénero; sin embargo, todavía hay algunas mujeres transgénero que experimentan pérdida de cabello a pesar de tener niveles séricos de testosterona reducidos. Algunas series de casos en mujeres transgénero con alopecia androgénica han demostrado que la terapia con finasterida es eficaz para mejorar la pérdida de cabello sin efectos secundarios significativos.^{70, 71} El uso rutinario de inhibidores de la 5-alfa-reductasa ha sido limitado debido a preocupaciones previas de disfunción sexual a largo plazo y depresión reportada en hombres cisgénero.^{72, 73}

Feminización en mujeres transgénero

El tratamiento con estrógenos y medicamentos para reducir la testosterona inducirá características físicas femeninas y reducirá las masculinas.⁴¹ El cambio físico más estudiado en mujeres transgénero es el desarrollo del tejido mamario. Un estudio de cohorte italiano encontró que los aumentos en el tamaño de los senos eran la única característica física que se asociaba significativamente con la mejora en las puntuaciones de

malestar corporal.⁴³ Sin embargo, el 20% de las mujeres transgénero alcanzan la etapa 4 a 5 de Tanner después de 24 meses de terapia hormonal y, por lo tanto, optan por buscar una mamoplastia. Los primeros estudios en mujeres transgénero indicaron que el desarrollo de los senos alcanzó un tamaño máximo a los 2 años.⁷⁴ Sin embargo, un estudio más reciente de 229 mujeres transgénero que participaron en la cohorte de la Red Europea para la Investigación de la Incongruencia de Género encontró que el desarrollo de los senos alcanzó una meseta dentro de los primeros 6 meses de terapia y la mitad de las mujeres transgénero tenían un tamaño de copa AAA o menos.⁷⁵ Fisher et al.⁴³ también encontraron que el volumen testicular disminuyó en ~60% después de 24 meses de terapia hormonal transfemenina.

Composición corporal.

En un metaanálisis de estudios publicados antes de 2015, la terapia hormonal transfemenina se asoció con un aumento de la grasa corporal y una disminución de la masa corporal magra en 171 mujeres transgénero.⁷⁶ Estudios más recientes de Europa han documentado que el IMC aumenta en mujeres transgénero después de la terapia hormonal transfemenina^(43, 77). Klaver et al.⁷⁸ también demostraron aumentos en el peso corporal en 179 mujeres transgénero, y la terapia hormonal transfemenina se asoció con un aumento en la grasa corporal, específicamente en las regiones androide, de piernas y ginoides. Sin embargo, estudios recientes de los Estados Unidos han demostrado que los cambios importantes en el IMC en niñas y mujeres transgénero no ocurren durante un corto plazo (<6 meses).^{56, 79}

Voz.

Las mujeres transgénero tendrán una calidad femenina autopercibida mejorada en su voz después del inicio de la terapia hormonal.⁸⁰ Sin embargo, muchas mujeres transgénero aún tienen dificultad con la calidad de su voz y son percibidas erróneamente como de un género equivocado por otros.⁸¹ Las mujeres transgénero pueden someterse a ejercicios de entrenamiento de la voz para mejorar su calidad de voz.⁸² El tratamiento quirúrgico laríngeo se ha descrito como una opción para que las mujeres transgénero mejoren la calidad de la voz; sin embargo, un metanálisis no logró demostrar un beneficio significativo de las técnicas quirúrgicas para mejorar la calidad de la voz.⁸³

Piel y cabello.

Las mujeres transgénero también experimentarán una reducción del vello facial después de la terapia hormonal transfemenina. Fisher et al.⁴³ informaron que las puntuaciones de Ferriman-Gallwey mejoraron después de 2 años de terapia hormonal transfemenina. La terapia hormonal transfemenina puede detener la pérdida de cabello de patrón masculino.⁷¹ Una encuesta

de mujeres transgénero informó interés en someterse a procedimientos de depilación facial; sin embargo, se han publicado pocos datos sobre la efectividad de dichos procedimientos.⁸⁴

Datos de seguridad específicos para mujeres transgénero.

Seguridad cardiovascular y tromboembólica. Ha habido algunas preocupaciones sobre los efectos a largo plazo de la terapia hormonal transfemenina en los resultados cardiovasculares. Un estudio de un solo centro de 200 mujeres transgénero de Bélgica informó tasas mayores de infarto de miocardio, trombosis venosa y enfermedad cerebrovascular en comparación con hombres y mujeres cisgénero.⁸⁵ Una revisión sistemática y metaanálisis encargados recientemente de los resultados cardiovasculares en personas transgénero no encontró un mayor riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o trombosis venosa en mujeres transgénero debido a la falta de resultados informados de 29 estudios elegibles.⁸⁶ Esta revisión sistemática también encontró que la terapia hormonal transfemenina se asoció con un aumento de los niveles séricos de triglicéridos de 31,9 mg/dl (IC del 95 %, 3,9 a 59,9) en mujeres transgénero tratadas durante 0,24 meses sin cambios en las lipoproteínas de baja densidad o lipoproteínas de alta densidad séricas. El riesgo de trombosis en mujeres transgénero probablemente aumenta dadas las acciones protrombóticas conocidas del estrógeno. Sin embargo, bajo supervisión médica, los riesgos de la terapia hormonal transfemenina parecen ser más seguros que la terapia hormonal transfemenina autoprescrita.⁴⁵ Un estudio a gran escala realizado en 162 mujeres transgénero tratadas con estrógenos transdérmicos en Austria encontró que solo 19 tenían una mutación genética asociada con trombosis venosa (1 con deficiencia de proteína C y 18 con resistencia a la proteína C activada) y ninguna desarrolló un evento trombótico, lo que sugiere que los estrógenos que evitan el efecto de primer paso hepático pueden tener un menor riesgo protrombótico.⁸⁷ Además, dada la baja frecuencia de mutaciones genéticas asociadas con trombosis (19 de 162), los autores no recomiendan la detección sistemática de trombofilia. Ha habido informes de mujeres transgénero que desarrollaron un evento trombótico y fueron tratadas exitosamente con terapia anticoagulante.^{50, 88} Sin embargo, no hay estudios a largo plazo para guiar el tratamiento de mujeres transgénero después de un evento trombótico.

Salud ósea.

Se desconoce la tasa de fracturas asociada con la terapia hormonal transfemenina. El estrógeno es críticamente importante para preservar la DMO en mujeres posmenopáusicas y en hombres que carecen de acción de estrógeno en el hueso (p. ej., mutaciones

en el receptor de estrógeno o enzima aromatasa).^{89, 90} Un metaanálisis reciente de 392 mujeres transgénero encontró un aumento significativo en la DMO de la columna lumbar pero ningún cambio en la DMO de la cadera. Se encontró que las tasas de fractura eran bajas, y no se encontraron fracturas en 53 mujeres transgénero después de 12 meses en esta revisión (91). Un estudio multicéntrico reciente de 231 mujeres transgénero en Europa tratadas con terapia hormonal transfemenina encontró un aumento del 3,67% en la densidad ósea de la columna lumbar y un aumento del 0,97% y 1,86% en la densidad ósea total de la cadera y el cuello femoral, respectivamente, después de 1 año de terapia. 54

Se ha encontrado que las mujeres transgénero tienen una DMO más baja incluso antes del inicio de la terapia hormonal. 92 Van Caenegem et al. 92 encontraron que el 16% de las mujeres transgénero tenían puntuaciones T en la columna lumbar por debajo de 22,5 y aproximadamente un tercio tenían puntuaciones T entre 21 y 22,5 en la columna lumbar o en la cadera total. Las razones por las que las mujeres transgénero tenían una densidad ósea más baja de lo esperado para la edad no están claras, pero los autores plantearon la hipótesis de una menor actividad física al aire libre como explicación, ya que se encontró que el estado de vitamina D era bajo en el 72% de la cohorte.

Datos oncológicos y mortalidad. La prevalencia de cánceres sensibles a las hormonas, como el cáncer de mama y el cáncer de próstata, parece ser baja entre las mujeres transgénero. Los estudios iniciales de una cohorte de 2000 mujeres transgénero no informaron ningún aumento en la incidencia de cáncer de mama en comparación con la tasa esperada de cáncer de mama en mujeres cisgénero. 93 Una gran cohorte de 5000 veteranos militares transgénero en los Estados Unidos informó solo nueve casos de cáncer de mama en veteranos transgénero, dos en mujeres transgénero y siete en hombres transgénero. 94 Todas las mujeres transgénero presentaron cáncer de mama en etapa avanzada que resultó ser fatal, mientras que los hombres transgénero antes o después de la ablación de mama presentaron enfermedad más temprana. 95 Uno de los estudios más grandes que examina el riesgo de cáncer en mujeres transgénero en los Estados Unidos utilizó datos de un gran sistema de atención médica (Kaiser Permanente: Georgia y el norte y sur de California. 96 Utilizando un método de base de datos electrónica para identificar a las mujeres transgénero en esta cohorte, identificaron 2791 sujetos mujeres transgénero. Con base en los códigos ICD-9, los investigadores no encontraron un mayor riesgo de cáncer de mama o cualquier cáncer al comparar mujeres transgénero con mujeres cisgénero coincidentes. Sin embargo, hubo un mayor riesgo de cáncer de mama y cánceres de glándulas endocrinas en mujeres transgénero en comparación con hombres cisgénero coincidentes. Además, hubo un riesgo reducido de cáncer de

próstata en comparación con hombres cisgénero compatibles. Otros estudios han informado de un bajo riesgo de cáncer de próstata en mujeres transgénero. Una revisión reciente de la literatura sobre cáncer de próstata en mujeres transgénero solo encontró 10 casos informados.⁹⁷ Otras consideraciones. Fertilidad: todas las mujeres transgénero deben conocer las posibles opciones de preservación de la fertilidad, como la criopreservación de esperma. Las mujeres transgénero informan que están interesadas en tener sus propios hijos biológicos, pero muy pocas mujeres transgénero utilizan tecnologías de preservación de la fertilidad,^{98, 99} posiblemente debido a la falta de financiación para la preservación de la fertilidad en muchos países. Debido a que la producción de esperma disminuirá después del inicio de la terapia hormonal, las pautas de la Sociedad de Endocrinología recomiendan que todas las mujeres transgénero discutan las opciones de fertilidad con su equipo de atención médica antes del inicio de la terapia hormonal.⁴⁰

Seguimiento de la terapia hormonal feminizante: las mujeres transgénero que toman terapia hormonal bajo supervisión médica experimentan tasas muy bajas de complicaciones.^{44, 45} Las mujeres transgénero deben mantener las concentraciones séricas de estradiol y testosterona dentro del rango fisiológico femenino esperado. 40 La Sociedad de Endocrinología recomienda mediciones hormonales cada 3 meses durante el primer año de iniciada la terapia hormonal hasta que las concentraciones hormonales alcancen las concentraciones deseadas. Una vez que se alcanza la dosis hormonal, las concentraciones hormonales tanto de testosterona como de estrógeno se pueden medir una vez al año o cuando hay un cambio de dosis para asegurar que los niveles permanezcan en el rango esperado para mujeres cisgénero. 40 Las mujeres transgénero que toman espironolactona deben medirse el potasio y la función renal de forma regular. Después de la cirugía, las mujeres transgénero pueden hacerse una medición final de testosterona sérica para confirmar que se han eliminado los niveles en el rango masculino.

Las pautas de la Sociedad de Endocrinología han sugerido la medición de los niveles de prolactina durante el curso de la terapia hormonal de afirmación de género. Sin embargo, informes recientes indican que los niveles elevados de prolactina parecen ocurrir en mujeres transgénero que reciben CPA y no espironolactona. Defreyne et al. 53 demostraron que los niveles de prolactina aumentaron en mujeres transgénero que recibieron ciproterona, pero disminuyeron después de la interrupción. Además, un estudio reciente de Fung et al. 100 demostró que las mujeres transgénero tratadas con ciproterona tenían niveles de prolactina significativamente más altos en comparación con las tratadas con espironolactona. 41

TRATAMIENTO HORMONAL EN HOMBRES TRANSGÉNERO

Evaluación inicial de hombres transgénero

Durante la primera consulta ambulatoria, se aplican los mismos principios que se describen para las mujeres transgénero sobre Detección de enfermedades antes de iniciar la terapia hormonal.

Los hombres transgénero deben ser informados de las posibilidades, consecuencias, limitaciones y riesgos del tratamiento con testosterona. Las opciones de preservación de la fertilidad deben discutirse antes de iniciar una intervención médica. El embarazo es una contraindicación absoluta para la terapia con testosterona, y las contraindicaciones relativas incluyen hipertensión severa, apnea del sueño y policitemia.⁴⁰ Las afecciones que pueden verse exacerbadas por la terapia con testosterona son la presencia de eritrocitosis, niveles basales altos de hematocrito (p. ej., secundarios al tabaquismo o enfermedad pulmonar obstructiva crónica), apnea del sueño e insuficiencia cardíaca congestiva. El conocimiento sobre la presencia de problemas menstruales antes del inicio del tratamiento con testosterona y sobre las prácticas sexuales guiará la necesidad de procedimientos de seguimiento como ecografías pélvicas y pruebas de Papanicolaou.

Modalidades de tratamiento hormonal en hombres transgénero.

Testosterona. El principal tratamiento hormonal utilizado para inducir la virilización es la testosterona. Bajo supervisión médica, la terapia con testosterona es segura según estudios de seguridad a corto y largo plazo.^{44, 101, 102} Pueden estar disponibles diferentes formulaciones de testosterona según la ubicación geográfica. Las más comúnmente prescritas son ésteres de testosterona inyectables.⁴⁰ Más recientemente, se demostró que la administración subcutánea de testosterona es efectiva y preferida por los hombres transgénero en una dosis media de 75 mg semanales en 63 hombres transgénero,^{103, 104} lo que confirma un estudio de intervención anterior.¹⁰⁴ El undecanoato de testosterona de acción prolongada también se está utilizando para el tratamiento de hombres transgénero.¹⁰⁵ Sin embargo, en los Estados Unidos, la prescripción de undecanoato de testosterona es limitada debido al riesgo potencial de embolia pulmonar oleosa, y tanto el paciente como el proveedor deben someterse a una capacitación en “Estrategia de evaluación y mitigación de riesgos para recibir esta terapia”. Otros estudios de intervención,⁴⁰ también han utilizado gel tópico de andrógenos o parches transdérmicos. El uso de testosterona oral (undecanoato de testosterona), soluciones axilares, parches, aerosoles nasales, tabletas bucales o gránulos rara vez se informa para el tratamiento en hombres transgénero. En un estudio, se evaluaron los efectos

de tres formulaciones diferentes de testosterona al inicio y después de 12 meses de tratamiento y no se encontraron diferencias con respecto a la seguridad a corto plazo, el cumplimiento, la composición corporal, los parámetros metabólicos y la satisfacción general con la vida.¹⁰⁶ La terapia con andrógenos deberá continuarse durante toda la vida para mantener la virilización lograda y evitar síntomas de hipogonadismo, como síntomas vasomotores u osteoporosis.

Agentes progestacionales. Si el sangrado menstrual no se detiene después del inicio de la testosterona, se podría considerar un agente progestacional, como linestrenol oral a 5 a 10 mg diarios o medroxiprogesterona a 5 a 10 mg. Esto ocurre frecuentemente con el uso de undecanoato de testosterona transdérmico u oral, que se asocian con niveles más bajos de testosterona en comparación con la testosterona inyectable. Los análogos de GnRH para detener la menstruación son teóricamente posibles, pero rara vez se informan en adultos debido a los costos de la terapia. Si se realiza una ovariectomía, se puede suspender la medicación progestacional.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

Virilización en hombres transgénero.

El tratamiento en hombres transgénero tiene como objetivo inducir la virilización. Esto incluye el cese de la menstruación, el desarrollo de contornos físicos masculinos, un engrosamiento de la voz, crecimiento del clítoris, aumento del deseo sexual y aumento del vello facial y corporal.^{108, 110, 111} También puede ocurrir calvicie de patrón masculino. Los cambios en la composición corporal, con redistribución de la grasa corporal y aumento de la masa y fuerza muscular, se han descrito extensamente.^{40, 44, 112} El período de tiempo antes del cese de la menstruación puede variar de 1 a 12 meses después del inicio de la testosterona, requiriendo a veces la adición de un agente progestacional.^{40, 113} La longitud media del clítoris puede alcanzar $3,83 \pm 0,42$ cm después de 2 años de terapia con testosterona.⁴³

Es importante que los hombres transgénero comprendan las posibilidades, pero también las limitaciones del tratamiento con testosterona. La altura y la estructura ósea (caderas más anchas) y el mayor grado de grasa subcutánea permanecen en gran medida sin cambios cuando la terapia se inicia después de la pubertad.¹⁰⁸ La mayoría de las pautas publicadas se han desarrollado teniendo en cuenta a la persona transgénero blanca, pero las diferencias étnicas pueden justificar la adaptación de las dosis estándar.¹¹⁴ Las recomendaciones basadas en la experiencia clínica son a favor de continuar el tratamiento con testosterona en hombres transgénero de edad avanzada.¹¹⁵

Los hombres (n = 77) cuyas voces sonaban más congruentes con su género experimentado informaron

un mayor bienestar que aquellos con voces menos congruentes con el género. 119 Hay muy pocos datos prospectivos sobre los cambios de voz en hombres transgénero con tratamiento con testosterona. Siete hombres transgénero con ésteres de testosterona IM alcanzaron una frecuencia fundamental media masculina cisgénero dentro de los 6 meses de la terapia con testosterona. Se midió una disminución media de 49 Hz. 120 En el estudio longitudinal más grande hasta la fecha (n = 50, con 36 con datos de referencia y seguimiento de 12 meses), el análisis acústico de la frecuencia fundamental de la voz habitual mostró una disminución significativa después de 3 meses (237 Hz), hasta 12 meses (267 Hz), con datos de grupo congruentes con los datos de referencia masculinos cisgénero. En el 24% de los participantes fue necesaria terapia de voz adicional. Al utilizar una versión adaptada del Cuestionario de Voz Transsexual 121 para hombres transgénero que observaban la autopercepción de la voz de manera prospectiva durante la terapia IM con undecanoato de testosterona en 80 participantes, las mejoras durante los primeros 3 meses se atribuyeron a la intervención hormonal.⁸⁰

Piel y cabello. Se sabe que tanto los andrógenos como los estrógenos afectan la unidad pilosebácea de la piel, ya que en los sebocitos y la papila dérmica del folículo piloso se expresan los receptores de andrógenos y estrógenos. En un estudio de 17 hombres transgénero, la terapia IM con testosterona se asoció con aumentos en las puntuaciones de hirsutismo de Ferriman-Gallwey.¹²² Después de 12 meses, el vello facial y abdominal aún no había alcanzado los diámetros encontrados en los hombres cisgénero. Se observó un aumento del acné en la cara y la espalda en el 94% y el 88%, respectivamente, después de 4 meses. Los datos sobre los efectos dermatológicos a corto y largo plazo del undecanoato de testosterona IM estaban disponibles en un estudio de intervención prospectivo en 20 hombres transgénero sin tratamiento hormonal, combinado con una parte transversal con 50 hombres transgénero con un promedio de 10 años en varios tratamientos con testosterona.¹⁰¹

La puntuación de Ferriman-Gallwey (en mujeres cisgénero, por lo general, ≥ 8) aumentó de manera dependiente del tiempo desde una mediana de 0,5 a 12 después de 1 año, mientras que el tratamiento con testosterona a largo plazo resultó en una puntuación mediana de 24. La presencia y la gravedad del acné según la Escala de clasificación gradual del acné aumentaron durante el primer año y alcanzaron su punto máximo a los 6 meses; el acné facial estaba presente en el 82% y el acné en la espalda en el 88%. Los datos a largo plazo de este estudio mostraron que el 94% de los hombres transgénero no tenían acné o tenían acné leve. En un estudio con 45 hombres transgénero, el 16% desarrolló acné problemático cuando fueron tratados

con undecanoato de testosterona durante 2 años. 123 En un estudio observacional retrospectivo, 81 hombres transgénero tratados con ésteres de testosterona o undecanoato de testosterona autoevaluaron el grado de calvicie de patrón masculino utilizando una escala de cinco puntos [es decir, tipo I (sin pérdida de cabello) a tipo V (pérdida completa del cabello)]. Los autores encontraron que el 38% de los hombres transgénero tenían calvicie de patrón masculino tipos II a V. El adelgazamiento del cabello estaba relacionado con la duración de la administración de andrógenos y estaba presente en la mitad de los hombres transgénero después de 13 años (124). Wierckx et al. (44) informaron que el 17% de los participantes desarrollaron alopecia androgénica según la clasificación de Norwood-Hamilton después de 1 año de tratamiento. El tratamiento con testosterona a más largo plazo (10 años en promedio) se asoció con el 32% de pérdida de cabello frontotemporal leve y el 31% de alopecia androgénica moderada a severa.¹⁰¹ En 10 hombres transgénero con alopecia androgénica, el tratamiento con finasterida oral a 1 mg diarios durante 12 meses indujo una mejoría de un grado en la escala Norwood-Hamilton después de una media de 5,5 meses desde el inicio del tratamiento.⁷⁰

Datos de seguridad especificados para hombres transgénero

Seguridad cardiovascular. Los hombres cisgénero adultos tienen tasas de mortalidad cardiovascular más altas que las mujeres, lo que se ha atribuido a diferencias en los niveles de hormonas sexuales. Sin embargo, los datos de resultados cardiovasculares disponibles en hombres transgénero muestran que el tratamiento con testosterona no produce resultados cardiovasculares adversos. 125 Cuatro artículos de revisión recientes diferentes.^{86, 116, 126, 127} resumieron los efectos de la testosterona en los factores de riesgo sustitutos de la enfermedad cardiovascular. Estas revisiones demostraron que a pesar de un impacto negativo percibido en una serie de factores de riesgo, incluido un aumento en el hematocrito, una disminución en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad, un aumento en los niveles de triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de baja densidad y parámetros de inflamación, 128 un pequeño aumento en la presión arterial sistólica^{44, 123} y una disminución en la adiponectina y la leptina,¹²⁹ no se encontró un aumento significativo en los resultados cardiovasculares.⁷⁷ Además, no ha habido tasas elevadas de muertes cardiovasculares en comparación con hombres y mujeres cisgénero en el seguimiento corto y mediano en los estudios más grandes [excepto un estudio⁽³⁰⁾]. Sin embargo, los datos sobre los resultados cardiovasculares en hombres transgénero mayores (65 años de edad o más) son en su mayoría insuficientes.⁸⁶ En un estudio transversal de 50 hombres transgénero en tratamiento con testosterona de un promedio de 10 años, ningún sujeto había experimentado infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o trombosis

venosa profunda.¹³⁰ En un estudio de casos y controles similar,¹³⁸ hombres transgénero que recibieron terapia con testosterona durante un promedio de 7,4 años mostraron una baja morbilidad cardiovascular.⁸⁵ En un estudio prospectivo con 43 hombres transgénero que fueron tratados con ésteres de testosterona cada 3 semanas, hubo una mayor incidencia de síndrome metabólico previamente ausente después de 1 (16,3%) y 2 años (18,6%), especialmente en aquellos con comorbilidad psiquiátrica.¹³¹ Además, la mayoría de los estudios en hombres transgénero no informan ningún impacto adverso del tratamiento con testosterona en la glucosa en ayunas o la sensibilidad a la insulina.^{44, 106, 129, 131}

Muchos estudios informan una asociación entre la terapia con testosterona y el aumento de la Hb (rango, +4,9% a 12,5%) y el hematocrito (rango, +4,4%–17,6%) durante el primer año de tratamiento, que luego se estabiliza después del año inicial de tratamiento.^{105, 123} Se ha informado de casos de eritrocitosis clínicamente significativa, pero es probable que sea muy poco común.¹¹⁶ En tales casos, los médicos a veces recomiendan cambiar la vía de administración de testosterona o reducir la dosis, a pesar de la ausencia de datos de resultados que muestren una reducción del riesgo de eventos trombóticos. En un estudio, el uso de gel de testosterona mostró aumentos menores en Hb (+4%) y hematocrito (+2%) en comparación con la testosterona inyectable.¹⁰⁶

Un estudio prospectivo de 89 hombres transgénero tratados con undecanoato de testosterona parenteral y linestrenol durante ~4 años no encontró casos de enfermedad tromboembólica venosa a pesar de que cinco sujetos tenían la mutación de la proteína C activada. Los autores concluyeron que no se recomienda la detección general de defectos trombofílicos.⁸⁷ En un estudio similar, 50 hombres transgénero seguidos durante ~10 años no encontraron casos de tromboembolia venosa.¹³⁰

Es importante destacar que la mayoría de los hombres transgénero son relativamente jóvenes, a una edad en la que el riesgo de eventos cardiovasculares es bajo. Se necesitan datos a largo plazo y datos de hombres transgénero mayores.

Salud ósea. Las hormonas esteroides sexuales desempeñan papeles importantes en el crecimiento y mantenimiento de los huesos. Los hombres desarrollan huesos más grandes, más largos y más fuertes durante la pubertad, lo que se explica a través de la combinación de esteroides sexuales y carga mecánica. La terapia con testosterona en hombres transgénero preserva la densidad ósea con una dosis adecuada debido a la aromatización de la testosterona a estradiol.¹³² Hay datos muy limitados sobre el riesgo de fracturas osteoporóticas en hombres transgénero.⁹¹ Los hombres transgénero tienen una DMO similar en comparación con las mujeres cisgénero antes de la terapia con

testosterona.^{92, 133, 134}

Después de la ovariectomía, la terapia de sustitución de testosterona parece prevenir la pérdida ósea a corto plazo (<2 años)^{54, 92, 106, 123, 133, 135–137} y a largo plazo (10+ años)^{138–141} debido a la deficiencia de estrógenos.

Los hombres transgénero tenían un tamaño de hueso cortical más grande en comparación con las mujeres cisgénero en un estudio transversal.¹⁴⁰ Un estudio adicional confirmó el mayor grosor cortical mediante un estudio de biopsia ósea histomorfométrica¹⁴² y una mayor DMO areal en los sitios corticales.^{136, 139} Esto refleja el efecto de los andrógenos en la circunferencia perióstica del hueso cortical. La mayor masa muscular inducida por los andrógenos también induce una mayor carga mecánica en el hueso, posiblemente estimulando la formación ósea de acuerdo con la teoría del mecanostato.¹⁴³ Se observó una mayor formación ósea en hombres transgénero que tomaban testosterona^{92, 133, 138, 140}, y tanto la masa muscular como la fuerza se asociaron positivamente con los parámetros trabeculares y corticales y el tamaño del hueso. Casi todos los estudios informaron una DMO areal mantenida, lo que contradice la pérdida ósea.⁹¹ Sin embargo, en hombres transgénero que se sometieron a una ovariectomía, se ha descrito pérdida ósea cuando utilizaron o suspendieron la terapia con andrógenos de manera irregular o cuando la dosis fue inadecuada.^{134, 135, 138}

Datos oncológicos y mortalidad. Tanto los médicos como los hombres transgénero expresan preocupación por la carcinogenicidad de la terapia hormonal a largo plazo, aunque estas preocupaciones no están respaldadas por los datos disponibles. Recientemente, se resumieron los informes de casos de cáncer publicados en hombres transgénero¹⁴⁴: hasta la fecha se han descrito un cáncer vaginal, uno de cuello uterino, siete de mama, uno de endometrio y tres de ovario. La asociación con factores de riesgo como el tabaquismo y el consumo de alcohol, las infecciones de transmisión sexual y la falta de acceso adecuado a programas de detección debe reconocerse e incluirse en futuras investigaciones.¹⁴⁴ En los hombres transgénero que reciben tratamiento con testosterona y no se someten a intervenciones quirúrgicas, se recomiendan protocolos de detección de cáncer de mama y de cuello uterino, pero el momento y la frecuencia de la monitorización de los órganos internos femeninos en hombres transgénero son un tema de debate.

Los datos disponibles sobre la mortalidad por cáncer son limitados y se basan en estudios sobre cuatro poblaciones diferentes (Bélgica, Suecia, Países Bajos y Estados Unidos). A pesar del bajo poder estadístico, estas revisiones demuestran muy pocos eventos de cáncer en la población de hombres transgénero 30, 85, 93, 102, 130, 145, 146. Los datos sobre la mortalidad general en hombres transgénero, específicamente relacionados con el tratamiento con testosterona,

son escasos, y los pocos estudios disponibles tienen un poder estadístico insuficiente. 30 Un estudio de la cohorte holandesa con 122 hombres transgénero, 145 con un seguimiento posterior de 293 146 y 364 hombres transgénero, 102 informó que la mortalidad era similar a la de la población general. La falta de datos sobre los resultados del cáncer subraya la necesidad de estudios con un tamaño de muestra grande e incluso y un seguimiento a largo plazo de múltiples centros especializados.

Otras consideraciones. Fertilidad: existe una clara necesidad de discutir las opciones reproductivas con los hombres transgénero antes de comenzar el tratamiento con testosterona. 98 De un estudio basado en un cuestionario, el 54% de los hombres transgénero deseaban tener hijos y el 37% habrían almacenado ovocitos si esto hubiera sido posible. 147 La cirugía reconstructiva genital da como resultado una pérdida irreversible de las capacidades reproductivas naturales, mientras que la terapia con testosterona tiene un impacto importante pero parcialmente reversible en la fertilidad. En teoría, la criopreservación de embriones y ovocitos como técnicas establecidas, y la criopreservación de tejido ovárico de manera más experimental pueden mencionarse como ejemplos de opciones de preservación de la fertilidad. 148 Es probable que las estimulaciones hormonales necesarias con monitoreo ecográfico endovaginal múltiple se perciban como física y emocionalmente difíciles, lo que hace que la criopreservación de ovocitos no sea la técnica de preservación de la fertilidad preferida en este grupo, y algunos desean posponerla hasta el momento de la histerectomía y la ooforectomía. Se ha descrito una fuerte supresión de la hormona antimülleriana en 22 hombres transgénero tratados con un agonista de GnRH, combinado con gel de testosterona y un inhibidor de la aromatasas. 149 De manera tranquilizadora, el tratamiento con andrógenos no agotó los folículos primordiales en las tiras de corteza ovárica, y una distribución normal de folículos corticales en los ovarios permaneció intacta en 40 hombres transgénero después de 0,1 año de tratamiento con testosterona. 150 Sin embargo, el uso de la maduración in vitro sin el uso de xenotrasplante está lejos de implementarse en un entorno clínico. 151 Una vez que se obtiene un ovocito maduro, el uso de esperma de la pareja o esperma de donante y un útero receptor al descongelar los ovocitos, o una pareja femenina o madre sustituta, permitirá la concepción.

Según una encuesta en línea en 41 hombres transgénero que habían estado embarazados, de los cuales 25 habían usado testosterona, el 80% informó haber reanudado la menstruación dentro de los 6 meses posteriores a la interrupción del tratamiento con testosterona, mientras que el 20% no experimentó menstruaciones antes del embarazo. Cabe destacar que la testosterona exógena no es un medio adecuado de control de la natalidad. La testosterona tiene efectos

teratógenos en el feto; por lo tanto, los hombres transgénero deben evitar el embarazo mientras reciben terapia con testosterona. Esto se incluye en el asesoramiento previo a la concepción que aborda la interrupción de la testosterona mientras se intenta concebir y durante el embarazo, con la posibilidad de aumentar la disforia de género durante y después del embarazo. Después del parto, se deben discutir las opciones para la lactancia materna y cuándo reiniciar la testosterona. 152

Monitoreo de la terapia hormonal virilizante: se recomienda el monitoreo tres o cuatro veces en el primer año de tratamiento y una o dos veces al año a partir de entonces, según las pautas de la Endocrine Society. 40 El objetivo de los niveles de testosterona en el rango fisiológico normal masculino y la medición del hematocrito o la Hb para evitar la eritrocitosis son los parámetros más importantes. La densitometría ósea en hombres transgénero debe realizarse cuando existen factores de riesgo (tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, antecedentes familiares de osteoporosis, antecedentes de fractura, uso de glucocorticoides, anorexia nerviosa) para osteoporosis, y más específicamente en aquellos que suspenden o interrumpen temporalmente la terapia hormonal después de una gonadectomía. Se recomienda el cribado de cáncer de mama y de cuello uterino en hombres transgénero que no se sometan a intervenciones quirúrgicas. 40

Tratamiento hormonal en adolescentes

El tratamiento endocrino de los adolescentes transgénero consta de dos fases: suspensión puberal o supresión gonadal seguida de la adición de hormonas. Durante la primera fase, se detiene el desarrollo puberal y los adolescentes pueden explorar más a fondo su identidad de género y prepararse para la siguiente fase.

Supresión gonadal en adolescentes

Supresión gonadal mediante análogos de GnRH. Para lograr la supresión gonadal en general, se utilizan análogos de GnRH (GnRHas). 153 Los GnRHas se han utilizado desde 1981 en el tratamiento de la pubertad precoz central, 154, 155 y sus beneficios están bien establecidos y el uso de GnRHas se considera seguro y eficaz, sin efectos adversos a largo plazo. 156

El tratamiento generalmente puede comenzar cuando el adolescente se encuentra en los estadios 2 a 3 de Tanner. En la práctica clínica, los niños transgénero generalmente pueden comenzar cuando se encuentran en el estadio 2 de Tanner de mama y las niñas transgénero cuando tienen un volumen testicular de 6 a 8 ml. Además, los adolescentes que ya han madurado físicamente pueden usar GnRHas para inhibir el desarrollo puberal no deseado, como la formación de mamas y la menstruación en las niñas o un mayor desarrollo del fenotipo masculino y erecciones en los niños, hasta que la identidad de género del adolescente

sea más estable.⁴⁰

Se ha estudiado la seguridad y eficacia generales de los GnRHa.^{157, 158} Se realizó un seguimiento prospectivo de la antropometría y el desarrollo corporal, el estado hormonal y los parámetros metabólicos en 49 niñas transgénero (edad media de inicio, 13,6 años; estadio genital de Tanner 4) y 67 niños transgénero (edad media, 14,2 años; estadio mamario de Tanner 4) durante 12 meses de monoterapia con GnRHa. La pubertad se suprimió adecuadamente con una disminución del volumen testicular de 13,9 (66,5) ml a 8,6 (64,7) ml en 33 niñas transgénero. En los niños transgénero que iniciaron GnRHa temprano en la pubertad en el estadio mamario de Tanner 2 y la menarquia temprana, El tejido mamario retrocedió completamente a la etapa 1 (n = 4) y cesaron las menstruaciones. La supresión gonadal efectiva también se reflejó en una disminución de los niveles de gonadotropina después de un período de 3 meses a niveles casi indetectables y una disminución coincidente de las hormonas sexuales. La testosterona disminuyó de 262 ng/dL (9,1 nmol/L) a ,29 ng/dL (1,0 nmol/L) en las niñas transgénero. En los niños transgénero, el estradiol disminuyó de una mediana de 123 pmol/L a 29 pmol/L. En cuanto a la antropometría, la velocidad de altura disminuyó tanto en los niños como en las niñas transgénero, mientras que la puntuación SD del IMC calculada para el sexo asignado al nacer aumentó significativamente. La composición corporal y el porcentaje de masa corporal magra disminuyeron y el porcentaje de grasa aumentó significativamente. En cuanto a la seguridad

En el seguimiento, los niveles de glutamil transferasa, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y creatinina no cambiaron significativamente desde el inicio hasta los 12 meses de tratamiento, pero la fosfatasa alcalina disminuyó, probablemente reflejando la disminución en la velocidad de crecimiento.¹⁵⁷

En general, los GnRHa son bien tolerados con la excepción de los sofocos al principio del tratamiento.¹⁵⁸ Sin embargo, se informó hipertensión en adolescentes transgénero bajo tratamiento con triptorelina en tres niños transgénero en una cohorte de 138 sujetos. La hipertensión fue reversible al suspender la triptorelina, pero en un caso se produjo un aumento de la presión intracraneal, lo que requirió el uso temporal de acetazolamida.¹⁵⁹ La hipertensión inducida por GnRHa es un efecto secundario poco común y solo se ha informado de manera incidental en niños.^{160, 161}

Supresión gonadal en adolescentes que utilizan otros regímenes. Cuando los recursos no pueden proporcionar un tratamiento alternativo de GnRHa, se deben considerar regímenes como progestágenos en niños transgénero o CPA en niñas transgénero.⁴⁰ De manera similar a las mujeres transgénero, la producción endógena de andrógenos se puede suprimir utilizando antiandrógenos como CPA o espironolactona en niñas en pubertad tardía. Los efectos de la monoterapia

prolongada con CPA se estudiaron retrospectivamente en 27 niñas transgénero que estaban en la etapa genital 4 de Tanner. Después de 6 meses de CPA a 50 mg una vez al día, la testosterona disminuyó de 432 ng/dL (15,8 nmol/L) a 248 ng/dL (8,6 nmol/L) y se mantuvo estable en 226 ng/dL (7,8 nmol/L). Sin embargo, la LH y la FSH no se suprimieron a 5,0 UI/L y 5,1 UI/L durante este período. La prolactina aumentó de 318,2 pmol/L a 760,8 pmol/L, pero ninguno desarrolló galactorrea. Clínicamente, más de la mitad de los sujetos informaron una frecuencia de afeitado reducida y aproximadamente un tercio tuvo desarrollo mamario (estadios mamaros de Tanner 2 a 3). No hubo aumento en las puntuaciones de DE del IMC. La fatiga fue el único efecto secundario informado. En cuanto al control de seguridad, solo se observó un aumento transitorio de las enzimas hepáticas en el 15% de los sujetos del estudio. Los niveles se mantuvieron por debajo del umbral de tres veces el límite superior y, por lo tanto, no se interrumpió el tratamiento. Los parámetros metabólicos como el perfil lipídico y la homeostasis de la glucosa no se vieron afectados negativamente.¹⁶²

En los adolescentes varones transgénero posmenarquia, una alternativa para los GnRHa para detener o disminuir la frecuencia de las menstruaciones puede ser el uso de progestágenos. Se estudió retrospectivamente una cohorte de 42 varones transgénero (edad media de 15 años y estadio 4 de Tanner) durante 11,6 meses de monoterapia con linestrenol. Después de 6 meses, se produjo metrorragia en el 50%, pero se redujo al 18% en los 6 meses siguientes. Los sujetos informaron dolor de cabeza (12%) y sofocos (10%). La LH sérica disminuyó de 7,56 UI/L a 2,58 UI/L, pero los niveles de FSH y estradiol se mantuvieron sin cambios. El peso aumentó durante los primeros 6 meses, pero volvió al valor inicial después de 12 meses. Con respecto a la seguridad, en el seguimiento, la Hb y el hematocrito aumentaron, pero se mantuvieron en el rango normal masculino. Las enzimas hepáticas, el perfil lipídico y la homeostasis de la glucosa no se vieron afectados negativamente.¹⁶³

La adición de hormonas reafirmantes de género a la monoterapia con GnRHa

La terapia hormonal en adolescentes generalmente tiene dos regímenes de tratamiento. En el caso en que el tratamiento con GnRHa se inicia en las primeras etapas del desarrollo puberal, la “nueva” pubertad se induce con un esquema de dosificación que también es común en pacientes hipogonadales. Alternativamente, cuando el tratamiento con GnRHa se inicia en la pubertad tardía y, por lo tanto, la duración del estado hipogonadal fue limitada, las hormonas se pueden administrar en una dosis inicial más alta y aumentar más rápidamente hasta la dosis adulta esperada. Una ventaja adicional del tratamiento con GnRHa es que las hormonas no tienen que administrarse en dosis suprafisiológicas, que de lo

contrario serían necesarias para suprimir la producción endógena de esteroides sexuales.⁴⁰

El momento de iniciar el tratamiento con hormonas sexuales en adolescentes transgénero sigue siendo un tema de debate. La edad recomendada de 16 años, 40 se basa en la jurisdicción local y no en la maduración cognitiva o el desarrollo puberal. En la mayoría de los países, a los 16 años se considera que una persona es legalmente adulta y puede tomar decisiones médicas. De hecho, cuando se inició la primera cohorte estudiada en los Países Bajos, se eligió la edad de 16 años por esta misma razón. Como consecuencia, hay pocos datos disponibles sobre el inicio de la GnRHa a una edad más temprana. Las directrices de la Sociedad de Endocrinología recomiendan que se permita iniciar la terapia hormonal a edades inferiores a los 16 años cuando el niño transgénero sea evaluado por un equipo multidisciplinario con experiencia en el desarrollo de la identidad de género en niños. Sin embargo, la necesidad de reevaluar la edad recomendada para iniciar la GnRHa puede cambiar en el futuro.¹

Niñas transgénero. Para la inducción de la pubertad, se recomienda iniciar el tratamiento con 17b-estradiol en una dosis de 5 mg/kg/día, seguido de incrementos semestrales de 5 mg/kg hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 2 mg. El segundo régimen de tratamiento es más adecuado para las niñas transgénero que iniciaron el tratamiento de afirmación de género cuando tenían al menos 15,5 años. Después de un período de supresión gonadal que varía de 3 a 6 meses, se pueden administrar estrógenos en una dosis inicial diaria de 1 mg y aumentar a 2 mg después de 6 meses.⁴⁰

Los efectos de la adición de 17b-estradiol se estudiaron prospectivamente en 28 niñas transgénero. 155 El tratamiento con estrógenos se inició a una edad media de 16,0 años después de una duración media de 24,8 meses de monoterapia con GnRHa. El desarrollo de los senos había comenzado dentro de los 3 meses, y después de 1 año la mediana de la etapa de Tanner de los senos era 3, progresando a 5 después de 3 años (n = 16) con una variabilidad de todas las etapas de los senos. Con respecto a la forma del cuerpo, la circunferencia de la cadera aumentó y la circunferencia de la cintura disminuyó. Aunque el IMC aumentó, las puntuaciones de DE del IMC no lo hicieron. Cuando la edad ósea era <15 años al inicio del estradiol, la mediana de aumento de altura fue de 6,8 cm después de 3 años de terapia con estrógenos. La altura final general fue de 182,7 cm, correspondiente a +1,9 DE para mujeres adultas holandesas. Cuando se utilizó la dosis adulta de 2 mg de estradiol diarios durante una duración media de 2 años, la mediana de estradiol sérico fue de 27 pg/ml (100 pmol/l) [rango, 6,5 a 103 pg/ml (24 a 380 pmol/l)]. No se observó un cambio en los niveles de prolactina. Además, la Hb, el hematocrito, la HbA1c, las enzimas hepáticas y la creatina se mantuvieron sin cambios.¹⁶⁴

Niños transgénero. Para la inducción de la pubertad, se recomienda el uso de inyecciones de ésteres de testosterona. La dosis inicial es de 25 mg/m² cada 2 semanas IM y se aumenta con 25 mg/m² cada 6 meses. Las dosis de mantenimiento varían de 200 mg cada 2 semanas para monoésteres de testosterona, como el enantato de testosterona, a 250 mg cada 3 a 4 semanas para mezclas de ésteres de testosterona. Para los niños transgénero que comenzaron el tratamiento al final de la pubertad, la testosterona puede iniciarse a 75 mg IM cada 2 semanas, seguida de la dosis de mantenimiento después de 6 meses.⁽⁴⁰⁾ Se recomienda continuar con GnRHa al menos hasta que se alcance la dosis de mantenimiento de testosterona y se prefiere continuar hasta la gonadectomía. Con los andrógenos se produce la virilización del cuerpo, incluyendo un empeoramiento de la voz, un mayor desarrollo muscular, sobre todo en la parte superior del cuerpo, crecimiento del vello facial y corporal y crecimiento del clítoris.^{40, 158}

Otras consideraciones. Salud ósea en adolescentes transgénero: Durante la pubertad, la masa ósea aumenta y la masa ósea máxima solo se alcanza a la edad de 20 a 30 años (165, 166). La acumulación de masa ósea está regulada por factores genéticos, hormonas gonadales y factores ambientales como la actividad física y el suministro adecuado de nutrientes (calcio, vitamina D). Durante el estado hipogonadal inducido por la monoterapia con GnRHa, la DMO se ve afectada.^(167, 168) En las niñas transgénero, la DMO de la columna lumbar se mantuvo estable, pero la puntuación z disminuyó durante 1,5 a 2 años de supresión gonadal. En la región femoral, la DMO y la puntuación z disminuyeron, pero no de manera significativa. Por el contrario, en los niños transgénero, la DMO de la columna lumbar y la región femoral disminuyeron junto con las puntuaciones z correspondientes.¹⁶⁸

Cuando se añaden esteroides sexuales, la acumulación de masa ósea se reanuda. En las niñas transgénero, la densidad mineral ósea absoluta y las puntuaciones z en la columna lumbar, pero no en la cadera, aumentaron,^{167, 168} pero después de 2 años de tratamiento con estrógeno, sus puntuaciones z todavía estaban por debajo de las normas asignadas por edad y sexo.¹⁶⁸ En los niños transgénero^(150, 151), la densidad ósea y las puntuaciones z de la columna lumbar y la región femoral aumentaron (n = 42) después de 2 años de terapia con testosterona, pero todavía no estaban en los niveles previos al tratamiento.¹⁶⁸

Sin embargo, cuando se evaluó el desarrollo de la densidad mineral ósea hasta la adultez temprana, se encontró que la pérdida en la puntuación z todavía estaba parcialmente presente a la edad de 22 años, lo que implica un posible retraso o pérdida de la masa ósea máxima.¹⁶⁷ Hasta la fecha, sólo se ha publicado un informe de caso sobre el desarrollo de la DMO a largo plazo y se demostró que la DMO absoluta y las

puntuaciones z de un hombre transgénero, tratado con GnRHa en su adolescencia estaban en el rango normal a la edad de 35 años. Sin embargo, no se proporcionaron datos previos al tratamiento.¹⁶⁹

La adición de hormonas de afirmación de género a otros métodos de supresión gonadal: para las niñas transgénero, dos estudios retrospectivos informaron sobre la adición de estrógenos a las terapias antiandrogénicas en adolescentes transgénero. En un estudio, los sujetos recibieron CPA,¹⁶³ y en el otro estudio se utilizó espironolactona.⁷⁹ La adición de estrógenos a la monoterapia con CPA en niñas transgénero resultó en el inicio o una mayor progresión del desarrollo mamario. Se inició el tratamiento oral con 17b-estradiol a 0,5 mg diarios y se aumentó a 0,75 mg después de 6 meses. Después de 12 meses de terapia con estrógenos, el 66,7% alcanzó la etapa 3 de Tanner y el 9,5% alcanzó la etapa 4 de Tanner. Después de 12 meses, tanto la testosterona como la LH disminuyeron significativamente a 168 ng/dl (5,8 pmol/l) y 3,2 UI/l, respectivamente, y la FSH mostró una tendencia descendente a 2,8 UI/l. El nivel medio de 17b-estradiol fue de 33 pg/ml (121,1 pmol/l). El evento adverso más común informado por las niñas transgénero fue la fatiga, pero se resolvió en casi todas. Las puntuaciones de SD del IMC se mantuvieron estables. Además, los parámetros metabólicos, el perfil lipídico y la homeostasis de la glucosa no cambiaron (¹⁶²). En un estudio de 44 niñas transgénero (edad media, 18 años; rango, 14 a 25 años) de las cuales 38 recibieron espironolactona (dosis, 50 a 200 mg diarios), se añadió estrógeno oral en tres vías: oral (dosis entre 1 y 8 mg diarios), IM (dosis de 20 a 80 mg mensuales) o transdérmica (dosis de 0,025 a 0,200 mg semanales). No se informaron cambios en el IMC, los parámetros metabólicos, el perfil lipídico y la prolactina y no hubo diferencias en los métodos de administración. Entre los 38 sujetos que tomaron espironolactona, los niveles de potasio no cambiaron.⁷⁹ Para los niños transgénero, la testosterona se puede agregar a los progestágenos como se describió previamente.⁴⁰ Los efectos clínicos y los efectos sobre los parámetros metabólicos en los niños transgénero adolescentes se han investigado retrospectivamente en dos estudios, un estudio de un solo centro (n = 42)¹⁶³ y un estudio multicéntrico (n = 72)⁷⁹; sin embargo, en el último estudio, siete sujetos habían recibido GnRHa antes de la terapia con testosterona. Solo el estudio de un solo centro informó sobre los efectos secundarios, que fueron fatiga y acné. Clínicamente, hubo un aumento de peso a medida que aumentaron las puntuaciones del IMC 79 y la DE del IMC.¹⁶³ Aunque la preparación y la dosificación de testosterona difirieron, ambos estudios informaron un aumento tanto en la Hb como en el hematocrito. Con una mezcla de ésteres de testosterona con una frecuencia quincenal, los valores se mantuvieron dentro del rango normal masculino,¹⁶³ mientras que cuando se trató con ésteres de testosterona con una frecuencia semanal, el hematocrito aumentó

a niveles suprafisiológicos de 0,50% en el 3% de la cohorte (dos casos) sin eventos adversos reportados (⁷⁹). Alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y creatinina aumentaron pero permanecieron en el rango normal. El perfil lipídico fue más desfavorable con un aumento de colesterol y lipoproteína de baja densidad y una disminución de lipoproteína de alta densidad. Los parámetros de homeostasis de glucosa HbA1c ^{79, 163} e insulina, glucosa o índice de evaluación del modelo homeostático ¹⁵⁴ no se vieron afectados.

Consideraciones finales. El conocimiento sobre el tratamiento de la disforia de género y la no conformidad ha avanzado de manera constante durante los últimos 10 años (¹⁷⁰).

Aunque se han establecido los beneficios psicológicos del tratamiento de afirmación de género de adolescentes jóvenes con disforia de género utilizando GnRHa,^{171, 172} los datos sobre los resultados de salud a largo plazo aún son escasos. El tratamiento con GnRHa en adolescentes es clínica y bioquímicamente eficaz en la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y parece ser bien tolerado y seguro.¹⁵⁷ Sin embargo, los niños transgénero pueden ser más susceptibles al desarrollo de hipertensión arterial.¹⁵⁹ Los estudios sobre el tratamiento con estrógenos en el desarrollo puberal y la seguridad a corto plazo demuestran la feminización del cuerpo sin eventos adversos.¹⁶⁴ En los niños transgénero, faltan datos sobre GnRHa y andrógenos combinados. Los informes retrospectivos sobre el desarrollo de la DMO demostraron una pérdida de las puntuaciones z en los niños transgénero y las niñas transgénero durante la supresión gonadal, seguida de un aumento después de la adición de hormonas, pero a la edad de 22 años las puntuaciones z todavía estaban por debajo de los niveles previos al tratamiento. No hay otros datos de seguimiento a largo plazo disponibles. Además, los estudios antes mencionados describen principalmente un grupo relativamente mayor y maduro, de mediados de la adolescencia y estadio 4 de Tanner en adelante, lo que coincide con una duración relativamente más corta de un estado hipogonadal inducido. Actualmente no hay publicaciones disponibles que se centren en el tratamiento de los adolescentes jóvenes y menos maduros (estadios 2 o 3 de Tanner) con disforia de género y, por lo tanto, se desconocen los efectos de la supresión gonadal prolongada (es decir, 3 a 4 años) a corto o largo plazo. Es necesario investigar cuándo el inicio de las hormonas sexuales esteroideas antes de la edad recomendada de 16 años puede prevenir las secuelas negativas del hipogonadismo en el esqueleto. Finalmente, cuando no se dispone de GnRHa, se pueden utilizar métodos alternativos para suprimir la pubertad en los adolescentes sexualmente más maduros. Los datos a corto plazo sobre los usos de antiandrógenos en niñas transgénero y progestágenos en niños transgénero demostraron su eficacia y seguridad.^{162, 163.}

CONCLUSIONES

Las personas transgénero deben de tener un acompañamiento médico y psicológico, en el que de ser posible intervengan sus padres. La información que se tiene sobre la terapia de transición hormonal, se ha vuelto cada vez mas cercana a lo que en medicina llamamos basada en evidencias. Esto ha sido un proceso de aprendizaje de disponibilidad de recursos y de preparación del personal de salud mental y endocrinología.

Es importante que se de bajo supervisión médica, sin que se tenga que llegar hasta los procesos de reasignación quirúrgica como meta final. En países como México, en donde una parte de está información se pasa de boca en boca, sin tratamientos adecuados ni valoración médica de los avances se observa que hay muchos problemas médicos y psicológicos que llevan a la insatisfacción de las personas transexuales.

El tratar con éxito a una persona transexual y en armonía con sus seres queridos se ha comparado a un segundo nacimiento a una vida en la transición, con el apoyo de las personas que los rodean.

REFERENCIAS

- Coleman E, Bockting W, Botzer M, Cohen-Kettenis P, DeCuypere G, Feldman J, Fraser L, Green J, Knudson G, Meyer WJ, Monstrey S, Adler RK, Brown GR, Devor AH, Ehrbar R, Ettner R, Eyler E, Garofalo R, Karasic DH, Lev AI, Mayer G, Meyer-Bahlburg H, Hall BP, Pfaefflin F, Rachlin K, Robinson B, Schechter LS, Tangpricha V, van Trotsenburg M, Vitale A, Winter S, Whittle S, Wylie KR, Zucker K. Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender-Nonconforming People, version 7. *Int J Transgenderism*. 2012;13(4):165–232.
- Benjamin H. *The Transsexual Phenomenon*. The Julian Press, INC Publishers. 1966
- Arcelus J, Bouman WP. Language and terminology. In: Bouman WP, Arcelus J, eds. *The Transgender Handbook: A Guide for Transgender People, Their Families and Professionals*. 1st ed. New York, NY: Nova Science Publishers; 2017:1–13.
- Richards C, Bouman WP, Seal L, Barker MJ, Nieder TO, T'Sjoen G. Non-binary or genderqueer genders. *Int Rev Psychiatry*. 2016;28(1):95–102.
- Cauldwell DO. Psychopathia transsexualis. *Sexology*. 1949;16:274–280.
- World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*. 10th revision, 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
- Beek TF, Cohen-Kettenis PT, Bouman WP, de Vries AL, Steensma TD, Witcomb GL, Arcelus J, Richards C, Elaut E, Kreukels BP. Gender incongruence of adolescence and adulthood: acceptability and clinical utility of the World Health Organization's proposed ICD-11 criteria. *PLoS One*. 2016;11(10): e0160066.
- Arcelus J, Bouman WP, Van Den Noortgate W, Claes L, Witcomb G, Fernandez-Aranda F. Systematic review and meta-analysis of prevalence studies in transsexualism. *Eur Psychiatry*. 2015;30(6):807–815.
- Cohen-Kettenis PT, Gooren LJ. Transsexualism: a review of etiology, diagnosis and treatment. *J Psychosom Res*. 1999;46(4):315–333.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Beek TF, Cohen-Kettenis PT, Bouman WP, de Vries AL, Steensma TD, Witcomb GL, Arcelus J, Richards C, De Cuypere G, Kreukels BP. Gender incongruence of childhood: clinical utility and stakeholder agreement with the World Health Organization's proposed ICD-11 criteria. *PLoS One*. 2017;12(1): e0168522.
- European Parliament. European Parliament resolution of 28 September 2011 on human rights, sexual orientation and gender identity at the United Nations. Available at: www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P7-TA-2011-0427+0+DOC+XML+V0//EN. Accessed 18 March 2015.
- Pauly IB. The current status of the change of sex operation. *J Nerv Ment Dis*. 1968;147(5):460–471.
- Eklund PL, Gooren LJ, Bezemer PD. Prevalence of transsexualism in the Netherlands. *Br J Psychiatry*. 1988;152(05):638–640.
- Landén M, Wålinder J, Lundström B. Incidence and sex ratio of transsexualism in Sweden. *Acta Psychiatr Scand*. 1996;93(4):261–263.
- Weitze C, Osburg S. Transsexualism in Germany: empirical data on epidemiology and application of the German Transsexuals' Act during its first ten years. *Arch Sex Behav*. 1996;25(4):409–425.
- Dhejne C, Öberg K, Arver S, Landén M. An analysis of all applications for sex reassignment surgery in Sweden, 1960–2010: prevalence, incidence, and regrets. *Arch Sex Behav*. 2014;43(8):1535–1545.
- Conron KJ, Scott G, Stowell GS, Landers SJ. Transgender health in Massachusetts: results from a household probability sample of adults. *Am J Public Health*. 2012;102(1):118–122.
- Kuyper L, Wijsen C. Gender identities and gender dysphoria in the Netherlands. *Arch Sex Behav*. 2014; 43(2):377–385.
- Van Caenegem E, Wierckx K, Elaut E, Buysse A, Dewaele A, Van Nieuwerburgh F, De Cuypere G, T'Sjoen G. Prevalence of gender nonconformity in Flanders, Belgium. *Arch Sex Behav*. 2015;44(5): 1281–1287.
- Arcelus J, Bouman WP. Prevalence: estimating the size of the transgender population. In: Bouman WP, Arcelus J, eds. *The Transgender Handbook: A Guide for Transgender People, Their Families and Professionals*. New York, NY: Nova Science Publishers; 2017:13–24.
- Dhejne C, Van Vlerken R, Heylens G, Arcelus J. Mental health and gender dysphoria: a review of the literature. *Int Rev Psychiatry*. 2016;28(1):44–57.
- Heylens G, Elaut E, Kreukels BP, Paap MC, Cerwenka S, Richter-Appelt H, Cohen-Kettenis PT, Haraldsen IR, De Cuypere G. Psychiatric characteristics in transsexual individuals: multicentre study in four European countries. *Br J Psychiatry*. 2014;204(2): 151–156. Auer MK, Höhne N, Bazarra-Castro MA, Pfister H, Fuss J, Stalla GK, Sievers C, Ising M. Psychopathological profiles in transsexuals: their special status among the sexes. *PLoS One*.

- 2013; 8(10):e78469.
24. Gómez-Gil E, Trilla A, Salamero M, Goda's T, Valde' M. Sociodemographic, clinical, and psychiatric characteristics of transsexuals from Spain. *Arch Sex Behav*. 2009;38(3):378–392.
25. Bouman WP, Claes L, Brewin N, Crawford JR, Millet N, Fernandez-Aranda F, Arcelus J. Transgender and anxiety: a comparative study between transgender people and the general population. *Int J Trans- genderism*. 2016;18(1):16–
26. Millet N, Longworth J, Arcelus J. Prevalence of anxiety symptoms and disorders in the transgender population: a systematic review of the literature. *Int J Transgenderism*. 2016;18(1):27–38.
27. Claes L, Bouman WP, Witcomb G, Thurston M, Fernandez-Aranda F, Arcelus J. Non-suicidal self- injury in trans people: associations with psycho- logical symptoms, victimization, interpersonal functioning, and perceived social support. *J Sex Med*. 2015;12(1):168–179.
28. Arcelus J, Claes L, Witcomb GL, Marshall E, Bouman WP. Risk factors for non-suicidal self-injury among trans youth. *J Sex Med*. 2016;13(3):402–412.
29. Marshall E, Claes L, Bouman WP, Witcomb GL, Arcelus J. Non-suicidal self-injury and suicidality in trans people: a systematic review of the literature. *Int Rev Psychiatry*. 2016;28(1):58–69.
30. Dhejne C, Lichtenstein P, Boman M, Johansson AL, La'ngstro'm N, Lande'n M. Long-term follow-up of transsexual persons undergoing sex reassignment surgery: cohort study in Sweden. *PLoS One*. 2011; 6(2):e16885.
31. Gómez-Gil E, Zubiaurre-Elorza L, Esteva I, Guillaumon A, Goda's T, Cruz Almaraz M, Halperin I, Salamero M. Hormone-treated transsexuals report less so- cial distress, anxiety and depression. *Psychoneur- oendocrinology*. 2012;37(5):662–670.
32. Hoshiai M, Matsumoto Y, Sato T, Ohnishi M, Okabe N, Kishimoto Y, Terada S, Kuroda S. Psy- chiatric comorbidity among patients with gender identity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010; 64(5):514–519.
33. Davey A, Bouman WP, Meyer C, Arcelus J. In- terpersonal functioning among treatment-seeking trans individuals. *J Clin Psychol*. 2015;71(12):1173–1185.
34. Johansson A, Sundbom E, Ho'jerback T, Bodlund O. A five-year follow-up study of Swedish adults with gender identity disorder. *Arch Sex Behav*. 2010; 39(6):1429–1437.
35. Colizzi M, Costa R, Todarello O. Transsexual pa- tients' psychiatric comorbidity and positive effect of cross- sex hormonal treatment on mental health: results from a longitudinal study. *Psychoneur- oendocrinology*. 2014;39:65–73.
36. Heylens G, Verroken C, De Cock S, T'Sjoen G, De Cuypere G. Effects of different steps in gender reassignment therapy on psychopathology: a prospective study of persons with a gender identity disorder. *J Sex Med*. 2014;11(1):119–126.
37. Ruppin U, Pf'affiin F. Long-term follow-up of adults with gender identity disorder. *Arch Sex Behav*. 2015; 44(5):1321–1329.
38. Pf'affiin F. Regrets after sex reassignment surgery. *J Psychol Human Sex*. 1992;5(4):69–85.
39. Kuiper AJ, Cohen-Kettenis PT. Gender role rever- sal among postoperative transsexuals. *Int J Transgenderism*. 1998;2. Available at: [www.symposion.com/ ijt/ijt0502.htm](http://www.symposion.com/ijt/ijt0502.htm).
40. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, Rosenthal SM, Safer JD, Tangpricha V, T'Sjoen GG. Endocrine treatment of gender- dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11): 3869–3903.
41. Tangpricha V, den Heijer M. Oestrogen and anti- androgen therapy for transgender women. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(4):291–300.
42. Murad MH, Elamin MB, Garcia MZ, Mullan RJ, Murad A, Erwin PJ, Montori VM. Hormonal therapy and sex reassignment: a systematic review and meta-analysis of quality of life and psychosocial outcomes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(2):214–231.
43. Fisher AD, Castellini G, Ristori J, Casale H, Cassioli E, Sensi C, Fanni E, Amato AM, Bettini E, Mosconi M, De'ttore D, Ricca V, Maggi M. Cross-sex hormone treatment and psychobiological changes in trans- sexual persons: two-year follow-up data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4260–4269.
44. Wierckx K, Van Caenegem E, Schreiner T, Haraldsen I, Fisher AD, Toye K, Kaufman JM, T'Sjoen G. Cross- sex hormone therapy in trans persons is safe and effective at short-time follow-up: results from the European network for the investigation of gender incongruence [published correction appears in *J Sex Med*. 2016;13(4):732]. *J Sex Med*. 2014;11(8): 1999–2011.
45. Weinand JD, Safer JD. Hormone therapy in trans- gender adults is safe with provider supervision, a review of hormone therapy sequelae for trans- gender individuals. *J Clin Transl Endocrinol*. 2015; 2(2):55–60.
46. Keo-Meier CL, Fitzgerald KM. Affirmative psycho- logical testing and neurocognitive assessment with transgender adults. *Psychiatr Clin North Am*. 2017; 40(1):51–64.
47. Eckstrand KL, Ng H, Potter J. Affirmative and re- sponsible health care for people with non- conforming gender identities and expressions. *AMA J Ethics*. 2016;18(11):1107–1118.
48. Cavanaugh T, Hopwood R, Lambert C. Informed consent in the medical care of transgender and gender- nonconforming patients. *AMA J Ethics*. 2016;18(11):1147–1155.
49. Bell EJ, Lutsey PL, Basu S, Cushman M, Heckbert SR, Lloyd-Jones DM, Folsom AR. Lifetime risk of venous thromboembolism in two cohort studies. *Am J Med*. 2016;129(3):339.e19–339.e26.
50. Laidlaw E, Irwig MS. Risks and benefits of estrogen therapy for a male-to-female transsexual with a prothrombin gene mutation. *Endocr Pract*. 2013; 19(6):e150–e153.
51. Asscheman H, T'Sjoen G, Lemaire A, Mas M, Meriggiola MC, Mueller A, Kuhn A, Dhejne C, Morel-Journel N, Gooren LJ. Venous thrombo- embolism as a complication of cross- sex hor- mone treatment of male-to-female transsexual subjects: a review. *Andrologia*. 2014;46(7):791–795.
52. Dekker MJ, Wierckx K, Van Caenegem E, Klaver M, Kreukels BP, Elaut E, Fisher AD, van Trotsenburg MA, Schreiner T, den Heijer M, T'Sjoen G. A Eu- ropean network for the investigation of gender incongruence: endocrine part. *J Sex Med*. 2016;13(6): 994–999.
53. Defreyne J, Nota N, Pereira C, Schreiner T, Fisher AD, den Heijer M, T'Sjoen G. Transient elevated serum prolactin in trans women is caused by cyproterone acetate treatment.

- LGBT Health. 2017;4(5):328–336.
54. Wiepjes CM, Vlot MC, Klaver M, Nota NM, de Blok CJ, de Jongh RT, Lips P, Heijboer AC, Fisher AD, Schreiner T, T'Sjoen G, den Heijer M. Bone mineral density increases in trans persons after 1 year of hormonal treatment: a multicenter prospective observational study. *J Bone Miner Res.* 2017;32(6): 1252–1260.
55. Mueller A, Zollner H, Kronawitter D, Oppelt PG, Claassen T, Hoffmann I, Beckmann MW, Dittrich R. Body composition and bone mineral density in male-to-female transsexuals during cross-sex hormone therapy using gonadotrophin-releasing hormone agonist. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011;119(2):95–100.
56. Seal LJ, Franklin S, Richards C, Shishkareva A, Sinclair C, Barrett J. Predictive markers for mastoplasmy and a comparison of side effect profiles in transwomen taking various hormonal regimens. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4422–4428.
57. Leinung MC, Urizar MF, Patel N, Sood SC. Endocrine treatment of transsexual persons: extensive personal experience. *Endocr Pract.* 2013;19(4):644–650.
58. Deutsch MB, Bhakri V, Kubicek K. Effects of cross-sex hormone treatment on transgender women and men. *Obstet Gynecol.* 2015;125(3):605–610.
59. Prior JC, Vigna YM, Watson D. Spironolactone with physiological female steroids for presurgical therapy of male-to-female transsexualism. *Arch Sex Behav.* 1989;18(1):49–57.
60. Gava G, Cerpolini S, Martelli V, Battista G, Seracchioli R, Meriggiola MC. Cyproterone acetate vs leuprolide acetate in combination with transdermal oestradiol in transwomen: a comparison of safety and effectiveness. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 85(2):239–246.
61. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome—part 2. *Endocr Pract.* 2015;21(12):1415–1426.
62. Mancini I, Rotilio A, Coati I, Seracchioli R, Martelli V, Meriggiola MC. Presentation of a meningioma in a transwoman after nine years of cyproterone acetate and estradiol intake: case report and literature review. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(6):456–459.
63. Gil M, Oliva B, Timoner J, Maciá MA, Bryant V, de Abajo FJ. Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared with the general population: evidence from a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(6): 965–968.
64. Gonçalves AM, Page P, Domigo V, Me'der JF, Oppenheim C. Abrupt regression of a meningioma after discontinuation of cyproterone treatment. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(8):1504–1505.
65. Mamoojee Y, Seal LJ, Quinton R. Transgender hormone therapy: understanding international variation in practice. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):243–246.
66. Liang JJ, Jolly D, Chan KJ, Safer JD. Testosterone levels achieved by medically treated transgender women in a United States endocrinology clinic cohort. *Endocr Pract.* 2018;24(2):135–142.
67. Wierckx K, Gooren L, T'Sjoen G. Clinical review: breast development in trans women receiving cross-sex hormones. *J Sex Med.* 2014;11(5): 1240–1247.
68. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2003;349(6): 523–534.
69. Barsoum MK, Heit JA, Ashrani AA, Leibson CL, Petterson TM, Bailey KR. Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study. *Thromb Res.* 2010;126(5):373–378.
70. Moreno-Arrones OM, Becerra A, Vano-Galvan S. Therapeutic experience with oral finasteride for androgenetic alopecia in female-to-male transgender patients. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42(7): 743–748.
71. Stevenson MO, Wixon N, Safer JD. Scalp hair regrowth in hormone-treated transgender woman. *Transgend Health.* 2016;1(1):202–204.
72. Irwig MS. Safety concerns regarding 5α reductase inhibitors for the treatment of androgenetic alopecia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015; 22(3):248–253.
73. Basaria S, Jasuja R, Huang G, Wharton W, Pan H, Pencina K, Li Z, Travison TG, Bhawan J, Gonthier R, Labrie F, Dury AY, Serra C, Papazian A, O'Leary M, Amr S, Storer TW, Stern E, Bhasin S. Characteristics of men who report persistent sexual symptoms after finasteride use for hair loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4669–4680.
74. Meyer WJ III, Webb A, Stuart CA, Finkelstein JW, Lawrence B, Walker PA. Physical and hormonal evaluation of transsexual patients: a longitudinal study. *Arch Sex Behav.* 1986;15(2):121–138.
75. De Blok CJM, Klaver M, Wiepjes CM, Nota NM, Heijboer AC, Fisher AD, Schreiner T, T'Sjoen G, den Heijer M. Breast development in transwomen after 1 year of cross-sex hormone therapy: results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(2):532–538.
76. Klaver M, Dekker MJHJ, de Mutsert R, Twisk JWR, den Heijer M. Cross-sex hormone therapy in transgender persons affects total body weight, body fat and lean body mass: a meta-analysis. *Andrologia.* 2017;49(5):e12660.
77. Quiro's C, Patrascioiu I, Mora M, Aranda GB, Hanzu FA, Go'mez-Gil E, Goda's T, Halperin I. Effect of cross-sex hormone treatment on cardiovascular risk factors in transsexual individuals. Experience in a specialized unit in Catalonia. *Endocrinol Nutr.* 2015; 62(5):210–216.
78. Klaver M, de Blok CJM, Wiepjes CM, Nota NM, Dekker MJHJ, de Mutsert R, Schreiner T, Fisher AD, T'Sjoen G, den Heijer M. Changes in regional body fat, lean body mass and body shape in trans persons using cross-sex hormonal therapy: results from a multicenter prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(2):163–171.
79. Jarin J, Pine-Twaddell E, Trotman G, Stevens J, Conard LA, Tefera E, Gomez-Lobo V. Cross-sex hormones and metabolic parameters in adolescents with gender dysphoria. *Pediatrics.* 2017; 139(5):e20163173.
80. Bultynck C, Pas C, Defreyne J, Cosyns M, den Heijer M, T'Sjoen G. Self-perception of voice in transgender persons during cross-sex hormone therapy. *Laryngoscope.* 2017;127(12):2796–2804.
81. Meister J, Kuhn H, Shehata-Dieler W, Hagen R,

- Kleinsasser N. Perceptual analysis of the male-to- female transgender voice after glottoplasty—the telephone test. *Laryngoscope*. 2017;127(4):875–881.
82. Davies SP, Papp VG, Antoni C. Voice and communication change for gender nonconforming individuals: giving voice to the person inside. *Int J Transgenderism*. 2015;16(3):117–159.
83. Schwarz K, Fontanari AMV, Schneider MA, Borba Soll BM, da Silva DC, Spritzer PM, Kazumi Yamaguti Dorfman ME, Kuhl G, Costa AB, Cielo CA, Villas Boñas AP, Lobato MIR. Laryngeal surgical treatment in transgender women: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2017;127(11):2596–2603.
84. Ginsberg BA, Calderon M, Seminara NM, Day D. A potential role for the dermatologist in the physical transformation of transgender people: a survey of attitudes and practices within the transgender community. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(2): 303–308.
85. Wierckx K, Elaut E, Declercq E, Heylens G, De Cuypere G, Taes Y, Kaufman JM, T'Sjoen G. Prevalence of cardiovascular disease and cancer during cross-sex hormone therapy in a large cohort of trans persons: a case-control study. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(4):471–478.
86. Maraka S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Davidge-Pitts CJ, Nippoldt TB, Prokop LJ, Murad MH. Sex steroids and cardiovascular outcomes in transgender individuals: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11): 3914–3923.
87. Ott J, Kaufmann U, Bentz EK, Huber JC, Tempfer CB. Incidence of thrombophilia and venous thrombosis in transsexuals under cross-sex hormone therapy. *Fertil Steril*. 2010;93(4):1267–1272.
88. Chan W, Drummond A, Kelly M. Deep vein thrombosis in a transgender woman. *CMAJ*. 2017; 189(13):E502–E504.
89. Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach MM. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med*. 1998;339(9):599–603.
90. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med*. 1994; 331(16):1056–1061.
91. Singh-Ospina N, Maraka S, Rodriguez-Gutierrez R, Davidge-Pitts C, Nippoldt TB, Prokop LJ, Murad MH. Effect of sex steroids on the bone health of transgender individuals: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11): 3904–3913.
92. Van Caenegem E, Wierckx K, Taes Y, Schreiner T, Vandewalle S, Toye K, Lapauw B, Kaufman JM, T'Sjoen G. Body composition, bone turnover, and bone mass in trans men during testosterone treatment: 1-year follow-up data from a prospective case-controlled study (ENIGI). *Eur J Endocrinol*. 2015; 172(2):163–171.
93. Gooren LJ, van Trotsenburg MA, Giltay EJ, van Diest PJ. Breast cancer development in transsexual subjects receiving cross-sex hormone treatment. *J Sex Med*. 2013;10(12):3129–3134.
94. Brown GR, Jones KT. Incidence of breast cancer in a cohort of 5,135 transgender veterans. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149(1):191–198.
95. Brown GR. Breast cancer in transgender veterans: a ten-case series. *LGBT Health*. 2015;2(1):77–80.
96. Silverberg MJ, Nash R, Becerra-Culqui TA, Cromwell L, Getahun D, Hunkeler E, Lash TL, Millman A, Quinn VP, Robinson B, Roblin D, Slovis J, Tangpricha V, Goodman M. Cohort study of cancer risk among insured transgender people. *Ann Epidemiol*. 2017; 27(8):499–501.
97. Deebel NA, Morin JP, Autorino R, Vince R, Grob B, Hampton LJ. Prostate cancer in transgender women: incidence, etiopathogenesis, and management challenges. *Urology*. 2017;110:166–171.
98. T'Sjoen G, Van Caenegem E, Wierckx K. Transgenderism and reproduction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20(6):575–579.
99. Nahata L, Tishelman AC, Caltabellotta NM, Quinn GP. Low fertility preservation utilization among transgender youth. *J Adolesc Health*. 2017;61(1): 40–44.
100. Fung R, Hellstern-Layefsky M, Tastenhoye C, Lega I, Steele L. Differential effects of cyproterone acetate vs spironolactone on serum high-density lipoprotein and prolactin concentrations in the hormonal treatment of transgender women. *J Sex Med*. 2016;13(11):1765–1772.
101. Nahata L, Tishelman AC, Caltabellotta NM, Quinn GP. Low fertility preservation utilization among transgender youth. *J Adolesc Health*. 2017;61(1): 40–44.
102. Fung R, Hellstern-Layefsky M, Tastenhoye C, Lega I, Steele L. Differential effects of cyproterone acetate vs spironolactone on serum high-density lipoprotein and prolactin concentrations in the hormonal treatment of transgender women. *J Sex Med*. 2016;13(11):1765–1772.
103. Wierckx K, Van de Peer F, Verhaeghe E, Dedeker D, Van Caenegem E, Toye K, Kaufman JM, T'Sjoen G. Short- and long-term clinical skin effects of testosterone treatment in trans men. *J Sex Med*. 2014; 11(1):222–229.
104. Asscheman H, Giltay EJ, Megens JA, de Ronde WP, van Trotsenburg MA, Gooren LJ. A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):635–642.
105. Spratt DI, Stewart II, Savage C, Craig W, Spack NP, Chandler DW, Spratt LV, Eimicke T, Olshan JS. Subcutaneous injection of testosterone is an effective and preferred alternative to intramuscular injection: demonstration in female-to-male transgender patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(7):2349–2355.
106. Olson J, Schrager SM, Clark LF, Dunlap SL, Belzer M. Subcutaneous testosterone: an effective delivery mechanism for masculinizing young transgender men. *LGBT Health*. 2014;1(3):165–167.
107. Jacobowitz JW, Gooren LJ, Schulte HM. Safety aspects of 36 months of administration of long-acting intramuscular testosterone undecanoate for treatment of female-to-male transgender individuals. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(5):795–798.
108. Pelusi C, Costantino A, Martelli V, Lambertini M, Bazzocchi A, Ponti F, Battista G, Venturoli S, Meriggola MC. Effects of three different testosterone formulations in female-to-male transsexual persons. *J Sex Med*. 2014;11(12):3002–3011.
109. Gooren LJ, Giltay EJ, Bunck MC. Long-term treatment of transsexuals with cross-sex hormones: extensive personal experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):19–25.
110. Gooren LJ. Management of female-to-male transgender persons: medical and surgical management,

- life expectancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(3):233–238.
111. Lynch MK, Khanderia MM, Meyer MJ. Retrospective study of the management of childhood and adolescent gender identity disorder using medroxyprogesterone acetate. *Int J Transgenderism.* 2015; 16(4):201–208.
112. Irwig MS. Testosterone therapy for transgender men. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4): 301–311.
113. Gooren LJ. Clinical practice. Care of transsexual persons. *N Engl J Med.* 2011;364(13):1251–1257.
114. Meriggiola MC, Gava G. Endocrine care of trans- people part I. A review of cross-sex hormonal treatments, outcomes and adverse effects in transmen. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(5):597–606.
115. Ahmad S, Leinung M. The response of the menstrual cycle to initiation of hormonal therapy in transgender men. *Transgend Health.* 2017;2(1): 176–179.
116. Gooren LJ. Should cross-sex hormone treatment of transsexual subjects vary with ethnic group? *Asian J Androl.* 2014;16(6):809–810.
117. Gooren L, Lips P. Conjectures concerning cross-sex hormone treatment of aging transsexual persons. *J Sex Med.* 2014;11(8):2012–2019.
118. Velho I, Figuera TM, Ziegelmann PK, Spritzer PM. Effects of testosterone therapy on BMI, blood pressure, and laboratory profile of transgender men: a systematic review. *Andrology.* 2017;5(5):881–888.
119. Evans S, Neave N, Wakelin D, Hamilton C. The relationship between testosterone and vocal frequency. *Cosyns M, Van Borsel J, Wierckx K, Dedeker D, Van de Peer F, Daelman T, Laenen S, T'Sjoen G.* Voice in female-to-male transsexual persons after long-term androgen therapy. *Laryngoscope.* 2014;124(6): 1409–1414.
120. Watt SO, Tskhay KO, Rule NO. Masculine voices predict well-being in female-to-male transgender individuals. *Arch Sex Behav.* 2018;47(4):963–972.
121. Irwig MS, Childs K, Hancock AB. Effects of testosterone on the transgender male voice. *Andrology.* 2017;5(1):107–112.
122. Dacakis G, Oates J, Douglas J. Associations between the Transsexual Voice Questionnaire (TVQM-F) and self-report of voice femininity and acoustic voice measures. *Int J Lang Commun Disord.* 2017;52(6): 831–838.
123. Giltay EJ, Gooren LJ. Effects of sex steroid deprivation/ administration on hair growth and skin sebum production in transsexual males and females. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2913–2921.
124. Mueller A, Haerberle L, Zollner H, Claassen T, Kronawitter D, Oppelt PG, Cupisti S, Beckmann MW, Ditttrich R. Effects of intramuscular testosterone undecanoate on body composition and bone mineral density in female-to-male transsexuals. *J Sex Med.* 2010;7(9):3190–3198.
125. Giltay EJ, Toorians AW, Sarabdjitsingh AR, de Vries NA, Gooren LJ. Established risk factors for coronary heart disease are unrelated to androgen-induced baldness in female-to-male transsexuals. *J Endocrinol.* 2004;180(1):107–112.
126. Gooren LJ, Wierckx K, Giltay EJ. Cardiovascular disease in transsexual persons treated with cross-sex hormones: reversal of the traditional sex difference in cardiovascular disease pattern. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(6):809–819.
127. Gooren LJ, Giltay EJ. Men and women, so different, so similar: observations from cross-sex hormone treatment of transsexual subjects. *Andrologia.* 2014; 46(5):570–575.
128. Elamin MB, Garcia MZ, Murad MH, Erwin PJ, Montori VM. Effect of sex steroid use on cardiovascular risk in transsexual individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(1):1–10.
129. Cupisti S, Giltay EJ, Gooren LJ, Kronawitter D, Oppelt PG, Beckmann MW, Ditttrich R, Mueller A. The impact of testosterone administration to female-to-male transsexuals on insulin resistance and lipid parameters compared with women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2010;94(7): 2647–2653.
130. Berra M, Armillotta F, D'Emidio L, Costantino A, Martorana G, Pelusi G, Meriggiola MC. Testosterone decreases adiponectin levels in female to male transsexuals. *Asian J Androl.* 2006;8(6):725–729.
131. Wierckx K, Mueller S, Weyers S, Van Caenegem E, Roef G, Heylens G, T'Sjoen G. Long-term evaluation of cross-sex hormone treatment in transsexual persons. *J Sex Med.* 2012;9(10):2641–2651.
132. Colizzi M, Costa R, Scaramuzzi F, Palumbo C, Tyropani M, Pace V, Quagliarella L, Brescia F, Natilla LC, Loverro G, Todarello O. Concomitant psychiatric problems and hormonal treatment induced metabolic syndrome in gender dysphoria individuals: a 2 year follow-up study. *J Psychosom Res.* 2015;78(4):399–406.
133. Van Caenegem E, T'Sjoen G. Bone in trans persons. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015;22(6): 459–466.
134. Haraldsen IR, Haug E, Falch J, Egeland T, Opjordsmoen S. Cross-sex pattern of bone mineral density in early onset gender identity disorder. *Horm Behav.* 2007;52(3):334–343.
135. Miyajima T, Kim YT, Oda H. A study of changes in bone metabolism in cases of gender identity disorder. *J Bone Miner Metab.* 2012;30(4):468–473.
136. Goh HH, Ratnam SS. Effects of hormone deficiency, androgen therapy and calcium supplementation on bone mineral density in female transsexuals. *Maturitas.* 1997;26(1):45–52.
137. Turner A, Chen TC, Barber TW, Malabanan AO, Holick MF, Tangpricha V. Testosterone increases bone mineral density in female-to-male transsexuals: a case series of 15 subjects. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 61(5):560–566.
138. Meriggiola MC, Armillotta F, Costantino A, Altieri P, Saad F, Kalhorn T, Perrone AM, Ghi T, Pelusi C, Pelusi G. Effects of testosterone undecanoate administered alone or in combination with letrozole or dutasteride in female to male transsexuals. *J Sex Med.* 2008;5(10):2442–2453.
139. van Kesteren P, Lips P, Gooren LJ, Asscheman H, Megens J. Long-term follow-up of bone mineral density and bone metabolism in transsexuals treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48(3):347–354.
140. Ruetsche AG, Kneubuehl R, Birkhaeuser MH, Lippuner K. Cortical and trabecular bone mineral density in transsexuals after long-term cross-sex hormonal treatment: a cross-sectional study. *Osteoporos Int.* 2005;16(7):791–798.
141. Van Caenegem E, Wierckx K, Taes Y, Dedeker D, Van de Peer F, Toye K, Kaufman JM, T'Sjoen G. Bone mass, bone geometry, and body composition in female-to-male transsexual persons after long-term cross-sex hormonal therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2503–2511.
142. Schlatterer K, Auer DP, Yassouridis A, von Werder K, Stalla GK. Transsexualism and osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1998;106(4):365–368.
143. Lips P, van Kesteren PJ, Asscheman H, Gooren LJ. The

- effect of androgen treatment on bone meta- bolism in female-to-male transsexuals. *J Bone Miner Res.* 1996;11(11):1769–1773.
144. Frost HM. Bone's mechanostat: a 2003 update. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2003;275(2): 1081–1101.
145. Braun H, Nash R, Tangpricha V, Brockman J, Ward K, Goodman M. Cancer in transgender people: evi- dence and methodological considerations. *Epidemiol Rev.* 2017;39(1):93–107.
146. Asscheman H, Gooren LJ, Eklund PL. Mortality and morbidity in transsexual patients with cross-gender hormone treatment. *Metabolism.* 1989;38(9): 869–873.
147. van Kesteren PJ, Asscheman H, Megens JA, Gooren LJ. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(3):337–343.
148. Wierckx K, Van Caenegem E, Pennings G, Elaut E, Dedeker D, Van de Peer F, Weyers S, De Sutter P, T'Sjoen G. Reproductive wish in transsexual men. *Hum Reprod.* 2012;27(2):483–487.
149. De Roo C, Tillemans K, T'Sjoen G, De Sutter P. Fertility options in transgender people. *Int Rev Psychiatry.* 2016;28(1):112–119.
150. Caanen MR, Soleman RS, Kuijper EA, Kreukels BP, De Roo C, Tillemans K, De Sutter P, van Trotsenburg MA, Broekmans FJ, Lambalk CB. Antimüllerian hormone levels decrease in female-to-male trans- sexuals using testosterone as cross-sex therapy. *Fertil Steril.* 2015;103(5):1340–1345.
151. De Roo C, Lierman S, Tillemans K, Peynshaert K, Braeckmans K, Caanen M, Lambalk CB, Weyers S, T'Sjoen G, Cornelissen R, De Sutter P. Ovarian tissue cryopreservation in female-to-male trans- gender people: insights into ovarian histology and physiology after prolonged androgen treatment. *Reprod Biomed Online.* 2017;34(6):557–566.
152. Lierman S, Tillemans K, Braeckmans K, Peynshaert K, Weyers S, T'Sjoen G, De Sutter P. Fertility preser- vation for trans men: frozen-thawed in vitro ma- tured oocytes collected at the time of ovarian tissue processing exhibit normal meiotic spindles. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(11):1449–1456.
153. Obedin-Maliver J, Makadon HJ. Transgender men and pregnancy. *Obstet Med.* 2016;9(1):4–8.
154. Cohen-Kettenis PT, van Goozen SH. Pubertal delay as an aid in diagnosis and treatment of a transsexual adolescent. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 1998;7(4): 246–248.
155. Crowley WF Jr, Comite F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Therapeutic use of pituitary de- sensitization with a long-acting LHRH agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52(2): 370–372.
156. Laron Z, Kauli R, Zeev ZB, Comaru-Schally AM, Schally AV. D-TRP5-analogue of luteinising hormone releasing hormone in combination with cyproterone acetate to treat precocious puberty. *Lancet.* 1981;2(8253):955–956.
157. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, Antoniazzi F, Berenbaum S, Bourguignon JP, Chrousos GP, Coste J, Deal S, de Vries L, Foster C, Heger S, Holland J, Jahnukainen K, Juul A, Kaplowitz P, Lahlou N, Lee MM, Lee P, Merke DP, Neely EK, Oostdijk W, Phillip M, Rosenfield RL, Shulman D, Styne D, Tauber M, Wit JM; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group. Consensus statement on the use of gonadotropin- releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009; 123(4):e752–e762.
158. Schagen SE, Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA, Hannema SE. Efficacy and safety of gonadotropin- releasing hormone agonist treat- ment to suppress puberty in gender dysphoric adolescents. *J Sex Med.* 2016;13(7):1125–1132.
159. Delemarre-van de Waal HA, Cohen-Kettenis PT. Clinical management of gender identity disorder in adolescents: a protocol on psychological and paediatric endocrinology aspects. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(Suppl 1):S131–S137.
160. Klink DBA, Dekker C, Rotteveel J. Arterial hyper- tension as a complication of triptorelin treatment in adolescents with gender dysphoria. *Endocrinol Metab Int J.* 2015;2:8.
161. Calcaterra V, Mannarino S, Corana G, Codazzi AC, Mazzola A, Brambilla P, Larizza D. Hypertension during therapy with triptorelin in a girl with pre- cocious puberty. *Indian J Pediatr.* 2013;80(10): 884–885.
162. Siomou E, Kosmeri C, Pavlou M, Vlahos AP, Argyropoulou MI, Siamopoulou A. Arterial hyper- tension during treatment with triptorelin in a child with Williams-Beuren syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(9):1633–1636.
163. Tack LJW, Heyse R, Craen M, Dhondt K, Bossche HV, Laridaen J, Cools M. Consecutive cyproterone acetate and estradiol treatment in late pubertal transgender female adolescents. *J Sex Med.* 2017; 14(5):747–757.
164. Tack LJ, Craen M, Dhondt K, Vanden Bossche H, Laridaen J, Cools M. Consecutive lynestrenol and cross-sex hormone treatment in biological female adolescents with gender dysphoria: a retrospective analysis. *Biol Sex Differ.* 2016;7(1):14.
165. Hannema SE, Schagen SEE, Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA. Efficacy and safety of Berger C, Goltzman D, Langsetmo L, Joseph L, Jackson S, Kreiger N, Tenenhouse A, Davison KS, Josse RG, Prior JC, Hanley DA; CaMos Research Group. Peak bone mass from longitudinal data: im- plications for the prevalence, pathophysiology, and diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2010; 25(9):1948–1957.
166. De Schepper J, Derde MP, Van den Broeck M, Piepsz A, Jonckheer MH. Normative data for lumbar spine bone mineral content in children: inAuence of age, height, weight, and pubertal stage. *J Nucl Med.* 1991; 32(2):216–220.
167. Klink D, Caris M, Heijboer A, van Trotsenburg M, Rotteveel J. Bone mass in young adulthood fol- lowing gonadotropin-releasing hormone analog treatment and cross-sex hormone treatment in adolescents with gender dysphoria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):E270–E275.
168. Vlot MC, Klink DT, den Heijer M, Blankenstein MA, Rotteveel J, Heijboer AC. Effect of pubertal sup- pression and cross-sex hormone therapy on bone turnover markers and bone mineral apparent density (BMAD) in transgender adolescents. *Bone.* 2017;95:11–19
169. pubertal induction using 17b-estradiol in transgirls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(7):2356–
170. Cohen-Kettenis PT, Schagen SE, Steensma TD, de Vries AL, Delemarre-van de Waal HA. Puberty suppression in a gender-dysphoric adolescent: a 22-year follow-up. *Arch Sex Behav.* 2011;40(4): 843–847.
171. Cohen-Kettenis PT, Klink D. Adolescents with gender dysphoria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*

2015;29(3):485–495.

172. de Vries AL, Steensma TD, Doreleijers TA, Cohen-Kettenis PT. Puberty suppression in adolescents with gender identity disorder: a prospective follow-up study. *J Sex Med.* 2011;8(8):2276–2283.
173. de Vries AL, McGuire JK, Steensma TD, Wagenaar EC, Doreleijers TA, Cohen-Kettenis PT. Young adult psychological outcome after puberty suppression and gender reassignment. *Pediatrics.* 2014;134(4): 696–704.
174. Davidge-Pitts C, Nippoldt TB, Danoff A, Radziejewski L, Natt N. Transgender health in endocrinology: current status of endocrinology fellowship programs and practicing clinicians. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(4):1286–1290.
175. Feldman J, Brown GR, Deutsch MB, Hembree W, Meyer W, Meyer-Bahlburg HF, Tangpricha V, Cohen-Kettenis PT, Schagen SE, Steensma TD, de Vries AL, Delemarre van de Waal HA. Puberty suppression in a gender-dysphoric adolescent: a 22-year follow-up. *Arch Sex Behav.* 2011;40(4): 843–847.
176. Cohen-Kettenis PT, Klink D. Adolescents with gender dysphoria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(3):485–495.
177. de Vries AL, Steensma TD, Doreleijers TA, Cohen-Kettenis PT. Puberty suppression in adolescents with gender identity disorder: a prospective follow-up study. *J Sex Med.* 2011;8(8):2276–2283.
178. de Vries AL, McGuire JK, Steensma TD, Wagenaar EC, Doreleijers TA, Cohen-Kettenis PT. Young adult psychological outcome after puberty suppression and gender reassignment. *Pediatrics.* 2014;134(4): 696–704.
179. Davidge-Pitts C, Nippoldt TB, Danoff A, Radziejewski L, Natt N. Transgender health in endocrinology: current status of endocrinology fellowship programs and practicing clinicians. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(4):1286–1290.
180. Feldman J, Brown GR, Deutsch MB, Hembree W, Meyer W, Meyer-Bahlburg HF, Tangpricha V, Cohen-Kettenis PT, Schagen SE, Steensma TD, de Vries AL, Delemarre-van de Waal HA. Puberty suppression in a gender-dysphoric adolescent: a 22-year follow-up. *Arch Sex Behav.* 2011;40(4): 843–847.
181. Cohen-Kettenis PT, Klink D. Adolescents with gender dysphoria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(3):485–495.
182. de Vries AL, Steensma TD, Doreleijers TA, Cohen-Kettenis PT. Puberty suppression in adolescents with gender identity disorder: a prospective follow-up study. *J Sex Med.* 2011;8(8):2276–2283.
183. de Vries AL, McGuire JK, Steensma TD, Wagenaar EC, Doreleijers TA, Cohen-Kettenis PT. Young adult psychological outcome after puberty suppression and gender reassignment. *Pediatrics.* 2014;134(4): 696–704.
184. Davidge-Pitts C, Nippoldt TB, Danoff A, Radziejewski L, Natt N. Transgender health in endocrinology: current status of endocrinology fellowship programs and practicing clinicians. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(4):1286–1290.
185. Feldman J, Brown GR, Deutsch MB, Hembree W, Meyer W, Meyer-Bahlburg HF, Tangpricha V, Quenches in human males. *Physiol Behav.* 2008; 93(4–5):

ARTICULO DE REVISIÓN

Comportamientos suicidas y patología dual. Suicidal behaviors and dual pathology.

Dra. Yolanda Armendáriz Vázquez¹

Resumen

El suicidio es un fenómeno universal que ha estado presente en todas las épocas de la humanidad, es una patología con componente panétnico. Para el 2050 se estima un aumento del 21%. El suicidio es un problema de Salud Pública, en poblaciones vulnerables hay un vínculo entre el suicidio y los trastornos mentales y el consumo de alcohol, antecedentes familiares de suicidio, el abuso de alcohol y otras sustancias, incrementan su riesgo. El suicidio constituye actualmente un problema de Salud Pública, desde hace varias décadas, provoca casi la mitad de todas las muertes violentas. La comorbilidad del suicidio y las conductas o comportamientos suicidas asociada al consumo de sustancias es una condición frecuente y poco estudiada, a pesar de que se destaca una alta prevalencia. La Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-17 señaló la psicopatología como un factor de riesgo para el desarrollo de una dependencia, de un 20 a un 40% de los casos los Trastornos psiquiátricos anteceden al desarrollo de la adicción o de un Trastorno por Consumo de Sustancias. Los sujetos de la población general con Trastorno de Ansiedad o Depresión tienen doble riesgo para desarrollar un trastorno por consumo de sustancias según la hipótesis de la automedicación en donde la elección de drogarse se relaciona con la sintomatología del individuo usando la droga para aliviar el estado psíquico negativo, siendo estos dos fenómenos complejos en su estudio y atención.

Metodología. Se realizó un estudio descriptivo, observacional y transversal, el universo fueron todos los casos de usuarios mayores de 18 años con conductas suicidas que acudieron al HPFBA en el periodo del 7 de marzo del 2020 al 20 de mayo del 2023, la recolección de datos es a través de un registro y método de conteo simple las variables analizadas fueron: edad, género, estado civil, método suicida, intento suicida previo y uso y abuso de sustancias. Resultados: En total fueron 961 casos 314 hombres (33.12%) y 634 mujeres (66.87%), con suicidabilidad, autolesiones no suicidas, intento suicida fallido, un rango de edad de 18 a 75, una media de 46 años, el grupo más representativo es de 18 a 30 años, en hombres 49.36%, en mujeres 57.25% de respecto al estado civil fueron solteros 78.34%, solteras 79.17%, la escolaridad en hombres secundaria 22.92%, mujeres 30.44%, el método utilizado más frecuente en ambas poblaciones cortes, seguido de ingesta de medicamentos y asfixia por ahorcamiento, la comorbilidad asociada fueron los trastornos afectivos y con relación al uso de sustancias se encontró en hombres 6.05% y en mujeres 1.26%, siendo la principal sustancia el alcohol, seguido de tabaco y cannabis.

Palabras clave: *Obesidad Mórbida – Ingesta Continua de Alimento – Apnea Obstructiva – Adicción a Sustancias – Enfermedades Psiquiátricas*

Abstract

Suicide is a universal phenomenon that has been present in all periods of humanity, it is a pathology with a pan-ethnic component. By 2050, an increase of 21% is estimated. Suicide is a public health problem. In vulnerable populations, there is a link between suicide and mental disorders and alcohol consumption, a family history of suicide, alcohol and other substance abuse, increase their risk. Suicide is currently a public health problem, and for several decades, it has caused almost half of all violent deaths. The comorbidity of suicide and suicidal conduct or behavior associated with substance use is a frequent and little-studied condition, despite the fact that a high prevalence is highlighted. The 2016-17 National Survey on Drug, Alcohol and Tobacco Use identified psychopathology as a risk factor for the development of dependency. In 20 to 40% of cases, psychiatric disorders precede the development of addiction or a substance use disorder. Subjects in the general population with anxiety or depression disorders have a double risk of developing a substance use disorder according to the self-medication hypothesis, where the choice to take drugs is related to the symptoms of the individual using the drug to alleviate the negative psychological state, these two phenomena being complex in their study and care.

Methodology. A descriptive, observational and cross-sectional study was carried out, the universe was all cases of users over 18 years of age with suicidal behavior who came to the HPFBA in the period from March 7, 2020, to May 20, 2023, data collection is through a registry and simple counting method. The variables analyzed were: age, gender, marital status, suicidal method, previous suicide attempt, and substance use and abuse. Results: In total there were 961 cases 314 men (33.12%) and 634 women (66.87%), with suicidability, non-suicidal self-harm, failed suicide attempt, an age range of 18 to 75, an average of 46 years, the most representative group is from 18 to 30 years, in men 49.36%, in women 57.25% regarding marital status was single 78.34%, single women 79.17%, secondary schooling in men 22.92%, women 30.44%, the most frequent method used in both populations cuts, followed by drug intake and asphyxiation by hanging, the associated comorbidity was affective disorders and in relation to substance use was found in men 6.05% and in women 1.26%, being the main substance alcohol, followed by tobacco and cannabis.

Keywords: *Continuous Food Intake – Obstructive Apnea – Substance Addiction – Psychiatric Diseases*

Dra. Yolanda Armendáriz Vázquez

1. Médico Especialista
Psiquiatra enlace del
programa salud mental y
adicciones del Hospital
para Enfermos Crónicos
Dr Gustavo Baz Prada
IMSS Bienestar

Autor de
correspondencia:
Dra. Yolanda Armendáriz
Vázquez
Médico Especialista
Psiquiatra enlace del
programa salud mental y
adicciones del Hospital
para Enfermos Crónicos
Dr Gustavo Baz Prada
IMSS Bienestar
yoliarmend@yahoo.com.
mx

INTRODUCCIÓN

El suicidio como fenómeno siempre ha estado presente en todas las culturas y en todos los tiempos de nuestra humanidad; ha sido estudiado e investigado por diversas disciplinas, desde la sociología, la antropología, la psiquiatría y la psicología. Algunos investigadores han aportado diversas teorías y modelos multidimensionales, explicativos para el estudio y el análisis sobre el suicidio y las conductas suicidas.

Estos modelos y teorías nos ayudan a comprender el fenómeno del suicidio, son una fuente de análisis para programas de atención, prevención del suicidio y de la conducta suicida¹. El suicidio constituye actualmente un problema de Salud Pública, desde hace varias décadas, provoca casi la mitad de todas las muertes violentas, las estimaciones de la Organización Mundial de la salud indicaron que en 2020 las víctimas ascenderían a 1.5 millones².

Hernández y Flores;³ señalaron que la Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que ocurren un millón de muertes por suicidio al año, se encuentra dentro de las diez principales causas de muerte violenta en todos los países del mundo, actualmente también entre las tres primeras causas de muerte en personas de 15 a 35 años. En el año 2000 hasta un millón de personas se suicidaron en todo el mundo, es decir una persona cada 40 segundos, en cuanto a la tentativa suicida esta ocurre de 10 a 20 intentos suicidas por cada suicidio consumado, es decir uno cada 3 segundos. La OMS en 2017, publicó que cerca de 800,000 personas se suicidan al año, por cada suicidio hay más tentativas cada año, identificando que el intento de suicidio no consumado es el factor de riesgo individual más importante, siendo además la segunda causa de muerte en el grupo etario de 15 a 29 años, en el año 2015. El 78% de los suicidios ocurrió en países de ingresos bajos y medianos. Cada suicidio es una tragedia que afecta a las familias, a las comunidades y a nuestras sociedades en los diferentes países, ya que tiene efectos duraderos en los familiares y allegados del suicida. En cuanto a la población vulnerable, en los países de altos ingresos hay un vínculo entre el suicidio y los trastornos mentales, en particular la depresión y el consumo de alcohol, muchos ocurren impulsivamente ante situaciones de crisis^{2,4}.

Actualmente, en México se están atendiendo de manera emergente cuatro problemas de salud pública que desde hace más de dos décadas por la carencia de la implementación de planes y programas, estos se han incrementado, estos problemas son: Violencia, Adicciones, Suicidio y Migración. Respecto a la violencia debe ser visibilizada en todas sus modalidades desde la violencia familiar hasta la social, ver a todas las víctimas de alto impacto, el abuso sexual y el maltrato infantil, la violación, el embarazo adolescente, el acoso escolar y la violencia laboral, los procesos de migración interna y la migración externa, las adicciones desde el

consumo de tabaco y alcohol arraigado en el país hasta el consumo de otras sustancias y finalmente vinculado a todas estas el fenómeno del suicidio, al respecto los casos de suicidio reportados por el instituto nacional de estadística y geografía (INEGI) los últimos años han tenido un crecimiento exponencial en 2019 la tasa fue de 5.6 por 100,000 habitantes, para 2020 fue de 6.2, para el 2021 fue de 6.2, para el 2022 fue de 6.3 y para el 2023 la tasa sube hasta un 8.6 situación que debe ser atendida desde la prevención en salud mental, si agregamos el factor de la pobreza a todas circunstancias la complejidad nos llevaría entender que todos estos son en este momento histórico cultural múltiples problemas sociales⁵.

En sus antecedentes históricos el suicidio siempre ha estado presente en las sociedades, pasando por un estudio filosófico y religioso, a lo largo de las épocas históricas la mirada a esta conducta se fue modificando en relación con la religión católica, ya que este acto fue condenado por la iglesia y la sociedad, es hasta después de la revolución francesa cuando deja de ser un crimen⁶.

Este fenómeno se ha vinculado también estrechamente al consumo de alcohol y otras sustancias, ya que los estudios de investigación relacionados han encontrado una estrecha correlación, describe en los factores individuales para riesgo suicida abuso de sustancias, alcohol y drogas⁷. Otros autores han señalado el abuso de alcohol como antecedente predictivo de suicidio⁸ y su asociación como factor de riesgo en el suicidio⁵. Pérez-Amezcu et al; estudiaron una muestra de 12,424 adolescentes mexicanos con un rango de edad de 14 a 19 años en donde identificaron como factor de riesgo suicida el consumo de alcohol que se encontró en el 31% de la población de riesgo y el consumo de tabaco asociado al intento de suicidio (RM=2.57; IC 95% 1.67-3.97), los que contestaron afirmativamente cuatro síntomas de ideación suicida presentaron 127 veces más probabilidad de suicidarse⁹.

Otro estudio llevado a cabo por Ng, en 61 adolescentes mexicano-norteamericanos menores de 18 años, encontró como factores de riesgo asociados a la conducta suicida fueron antecedentes de abuso sexual en la infancia, consumo de sustancias e intento de suicidio previo¹⁰.

Valiente et al; estudiaron los casos de suicidios en Cuba durante un periodo de 15 años en una población mayor de 60 años, reportando una prevalencia de alcoholismo de un 7.1% asociado al suicidio¹¹.

En una investigación realizada por Ocampo, Bojórquez y Cortés durante el periodo de 1994 al 2006 en 27 entidades federativas de México con un total de 101, 172 suicidios, reportaron como factores asociados en la población masculina un 8.7% en donde a medida que aumenta el consumo de sustancias aumenta el riesgo suicida (RM =1.8 dos o más RM=3.3) demostrando que el abuso de sustancias es un factor de riesgo vinculado

al suicidio ¹².

Bousoño et al; estudiaron 1,026 adolescentes españoles con un rango de edad entre 14 a 16 años, en sus resultados encontró como factores de riesgo asociados al riesgo suicida las tentativas suicidas, el consumo de alcohol y la depresión, reportando en sus hallazgos el consumo de alcohol en los hombres fue de 11.89 % y en las mujeres 7.86%, respecto al consumo de tabaco en los hombres 4.15% y en las mujeres 5.44% y con otras sustancias en hombres fue de 6.98% y 4.44% en las mujeres¹³.

Hernández en un estudio realizado mediante un muestreo temporal de casos consecutivos en población de niños y adolescentes en un total de 21 casos todos habían cometido intento de suicidio fallido, teniendo un rango de edad de 11 a 18 años, con una edad promedio de 14.3 años en los hallazgos se reportó que el 33.33% tenía antecedentes de consumo de alcohol ¹⁴.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, el universo fueron todos los sujetos que acudieron con conductas suicidas desde la ideación suicida hasta la presencia de un acto o intento suicida fallido, al servicio de Urgencias del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, durante el periodo del 7 de marzo del 2020 al 20 de mayo del 2023, durante los fines de semana, todos fueron ingresados a hospitalización a los servicios de Observación y a la Unidad de Cuidados Especiales Psiquiátricos.

La recolección de datos fue a través de un registro y método de conteo simple, las variables analizadas fueron: edad, género, estado civil, escolaridad, método suicida, presencia de intento suicida previo y uso y abuso por consumo de sustancias. Toda la información se introdujo a una base de datos elaborada en Excel.

Se consideró la suicidabilidad desde la ideación suicida, así como todos los pensamientos y las ideas desde las ideas de muerte hasta los planes suicidas, las autolesiones no suicidas (ALNS) que fueron todas aquellas lesiones ocasionadas por la persona que ocasionaron un daño corporal que no puso en riesgo la vida y al acto o intento suicida fallido como todo aquel acto deliberado con resultado no fatal que intentara causar daño, sin la intervención de otros que fue detenido por la persona o terceros para la preservación de la vida.

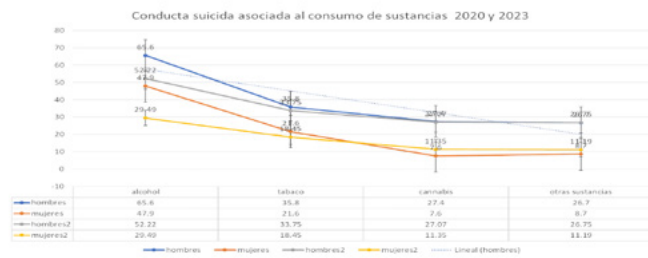
RESULTADOS

En total fueron 961 sujetos, de los cuales 314 (33.12%) fueron hombres y 634 (66.87%) mujeres, el rango de edad fue de 18 a 75 años, con una media de 46 años. El grupo etario con mayor número de casos fue de 18-30 años, 518 (53.90 %) seguido del grupo de 31 a 40 con 196 (20.39 %), con relación al estado civil solteros hombres fueron un 78.34% y mujeres

79.17%, casados los hombres fueron 5.73% y mujeres 8.25%, en unión libre los hombres 5.73% y las mujeres 5.36%, en relación con la escolaridad tenían instrucción secundaria los hombres 22.92% y las mujeres 23.65%, los de bachillerato en hombres fue de 17.51% y en mujeres fue de 30.44%, nivel profesional fue en hombres 14.33% y en mujeres 17.50%, con relación al método suicida utilizado se encontró cortes en los hombres 27.91% y en las mujeres 27.38%, en relación con sobre-ingesta de medicamentos en hombres fue de 21.01% y en las mujeres del 34.3%, la asfixia por ahorcamiento en hombres fue de 15.92% y en las mujeres de 10.09%. Respecto a la asistencia por primera vez fue en los hombres 85.03% y en las mujeres 80.12%, y la asistencia subsecuente en la institución por el mismo motivo de atención, es decir repetían la conducta suicida fue para los hombres 15.28% y en las mujeres de un 19.85%. En relación con los métodos utilizados por ambos géneros, estos fueron los mismos como se puede observar en la siguiente gráfica. Gráfico 1 Método utilizado por los sujetos con intento de suicidio.



En relación con los diagnósticos y procesos comórbidos asociados al comportamiento suicidas se encontró como principales diagnósticos a los Trastornos Afectivos en donde fue incluido el Trastorno bipolar en los hombres fue de 51.27%, y en las mujeres fue en el 64.98%, seguido de los Trastornos de la personalidad que estuvo presente en los hombres en un 15.60% y en las mujeres 22.55%. En relación con el consumo de sustancias se encontró en los hombres un 6.05% y en las mujeres un 1.26%, al estudiar a la población con patología dual encontramos en los hombres consumo de alcohol 52.22%, tabaco 33.75%, cannabis 27.07% y otras sustancias (cocaína, LSD, cristal, piedra e inhalantes) 26.75% y en las mujeres fue alcohol 29.49%, tabaco 18.45%, cannabis 27.07% y otras sustancias el 11.19% como podemos observar en la gráfica a continuación. Gráfico 2. Conducta suicida asociada al consumo de sustancias en 2020 y 2023.



DISCUSIÓN

En el año 2020, las estimaciones señalaron que las víctimas podrían ascender a 1,5 millones de suicidios al año en el mundo². México, en el año 2000, fue el país con el porcentaje de incremento más alto a nivel mundial, +61.9% de suicidio consumado en ciertos grupos de edad¹⁴. En los años 2000 al 2012, se tuvo un incremento porcentual de un 10.6%, y la muerte por esta causa aumento en un 17%, contrario a lo ocurrido a nivel internacional, en donde se presentó un decremento del 26%².

En cuanto al grupo etario con mayor representatividad fue de 18 a 30 años, población en etapa adolescencia tardía y adultos jóvenes, resultados similares a los reportados en México desde hace más de una década. Estos datos coinciden con lo que se describe en la literatura internacional, en donde la OMS en 2011, estimo al suicidio dentro de las 10 principales causas de muerte en todos los países del mundo, y se encuentra entre las tres primeras causas de muerte en la edad de los 15 a 35 años³.

En cuanto al estado civil, predominaron el grupo de solteros, seguido de los casados, acorde a los datos de la media nacional que indican que la mayor prevalencia de suicidios ocurre en hombres solteros, viudos y divorciados^{2,4}.

En cuanto al consumo de alcohol y otras sustancias se encontró en los hombres en un 6.05% y en las mujeres 1.26% este dato es relevante, ya que estuvo presente en algunos casos condición asociada y descrita en la literatura como un factor de riesgo para cometer suicidio⁷, con esto concluimos que la asociación al consumo de alcohol y otras sustancias incrementa el riesgo en el comportamiento suicida y en el suicidio^{8,9}. Las sustancias de consumo en los hombres fue alcohol 52.22%, seguido por tabaco 33.75%, cannabis 27.07% y otras sustancias 26.75% en donde se describieron: cocaína, LSD, cristal, piedra e inhalantes), en las mujeres consumo de alcohol 29.24%, tabaco 18.45%, cannabis 27.07% y otras sustancias 11.19%, resultados similares a los reportados en otros estudios que correlación las conductas suicidas y el consumo de sustancias^{7,8,9,12,13,14}.

Los datos hallados en este estudio permiten resaltar la coincidencia con aquellos otros estudios que explican

desde el ámbito psicosocial el fenómeno del suicidio que es tan común en esta población, las descritas en otros estudios sobre factores de riesgo en donde se ha destacado el papel de la familia, las relaciones familiares y las relaciones interpersonales y los aspectos socioculturales.

Los hallazgos de este estudio muestran una imperiosa necesidad de implementar programas permanentes de detección oportuna para la atención del paciente con riesgo suicida en la población de adultos jóvenes principalmente hombres y mujeres jóvenes presenten algún trastorno comórbido de tipo afectivo asociado al consumo de alcohol y otras sustancias.

Concluyendo al respecto en el medio social propiamente hay una condición que favorece fuertemente a las conductas suicidas hasta el suicidio desde la condición de pobreza, el acceso a métodos suicidas, el modelamiento de estas conductas y los programas deficientes, situación similar con el consumo de alcohol y otras sustancias, ya que ambas patologías confluyen en los factores de riesgo asociados en ambas situaciones, ya que confluyen apareciendo con ello la comorbilidad o la patología dual, ambos problemas son emergentes en este momento histórico sociocultural y siendo ambos problemas sociales, coincidiendo con Durkheim respecto al suicidio.

Bibliografía

1. Sáiz, R., Bobes, G., González, S., Sáiz, M. (1997) Prevención de las conductas suicidas y parasuicidas. Edit Masson, España p. 13.
2. Organización Mundial de la Salud (2017), Día Mundial para la prevención del Suicidio 2017, Centro de prensa, 9 de septiembre del 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs398/es/>
3. Hernández-Bringas, H., Flores-Arenales, R. (2011) El suicidio en México. Papeles de Población. UNAM Vol. 17 (68) 69-101 ISSN 2448-7147, ISSN 1405-7425.
4. Organización Panamericana de la Salud (2016), Prevención de la conducta suicida Washington, DC. ISBN: 978-92-75-11919-8.
5. Armendáriz, V., Vargas, N., Rosado, F., Álvarez, R. (2021) Aspectos demográficos y socioculturales asociados al suicidio en población del Estado de Yucatán. Revista Mexicana de Psiquiatría y Salud Mental Vol. 1 Núm. 13 mayo 344-350.
6. Bauzá, HF. (2018) Miradas sobre el suicidio. Fondo de cultura económica. pág. 439 ISBN: 978-978-719-133-2
7. Mosquera, L. (2016) Conducta suicida en la infancia: Una revisión crítica Revista de psicología clínica con niños y adolescentes Vol.3 (1) 9- 18 I S S N 2340-834
8. Irigoyen-Otiñano M, Nicolau-Subires E, González-Pinto A, Adrados-Pérez M, Buil-Reiné E, Ibarra-Pertusa L, Albert-Porcar C, Arenas-Pijoan L, Sánchez-Cazalilla M, Torterolo G, Puigdevall-Ruestes M, Llorca-Bofí V, "Characteristics of patients treated for suicidal behavior during the pandemic in a psychiatric emergency department in a Spanish province" Revista de Psiquiatría y Salud Mental, Vol 16, Supp 1, 2023, Pag 68-75, ISSN 1888-9891, <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2022.03.004>.

9. Pérez, A., Rivera, R., Atienzo, E., De Castro, F., Leyva, L., Chávez, A. (2010) Prevalencia y factores asociados a la ideación e intento suicida en adolescentes de educación media superior de la República Mexicana Salud Publica de México 52(4) Jul-Ago ISSN: 0036-3634.
10. Ng, B; (1996) Characteristics of 61 Mexican American adolescents who attempted suicide. Hispanic Journal of behavioral sciences 18 (1), 3-12. DOI: <https://doi.org/10.1177/07399863960181001>
11. Valiente Morejón, Wilfredo, et al. "Caracterización clínico-epidemiológica del suicidio en adultos mayores." Revista Finlay 8.2 (2018): 111-121.
12. Ocampo, R., Bojórquez, L., Cortés, M. (2009) Consumo de sustancias y suicidios en México: resultados del sistema de vigilancia epidemiológica de las adicciones, 1994-2006. Salud Pública de México Vol. 51 No. 4 Jul-Ago 306-312.
13. Bousoño, M., Al-Halabí, S., Burón, P., Garrido, M., Díaz-Mesa, M., Galván, G., García-Álvarez, L., Carli, V., Hoven, C., Sarchiapone, M., Wasserman, D., Bousoño, M., García-Portilla, M., Iglesias, C., Sáiz, P., Bobes, J. (2017). Substance use or abuse, internet use, psychopathology and suicidal ideation in adolescents? Adicciones Vol.29, No 2.
14. Chávez, H., Macías, G. (2010). Algunas reflexiones para una ciencia contemporánea del suicidio. En Eguíluz L., Córdova., Rosales. Ante el suicidio su comprensión y tratamiento (p.1-19). Edit. Pax ISBN:978-607-7723-33-2

ARTICULO DE REVISIÓN

Diferencia de género en pacientes con ansiedad social: revisión Gender differences in patients with social anxiety: a review

Rafael J. Salín-Pascual¹

Resumen

Las diferencias de género en el trastorno de ansiedad social (TAS) no han recibido mucha atención empírica a pesar de la amplia investigación sobre el trastorno, y en contraste con la significativa literatura sobre diferencias de género en otros trastornos como la depresión o el trastorno de estrés postraumático. Para abordar esta deficiencia, revisamos exhaustivamente la literatura sobre las diferencias de género en ocho dominios del TAS: prevalencia, presentación clínica, funcionamiento y deterioro, comorbilidad, evolución, búsqueda de tratamiento, activación fisiológica y el sistema de oxitocina. Los hallazgos de la presente revisión indican que las mujeres tienen mayor probabilidad de padecer TAS y reportan una mayor gravedad clínica. No obstante, los hombres con el trastorno pueden buscar tratamiento en mayor medida. Según la presente revisión, la evolución del TAS parece ser similar en hombres y mujeres, y los hallazgos sobre las diferencias de género en el deterioro funcional y la comorbilidad no son concluyentes. Destacamos áreas que requieren investigación futura y discutimos los hallazgos en el contexto de diversas perspectivas teóricas. Creemos que es fundamental profundizar en la investigación y la integración de los hallazgos científicos con las teorías existentes para comprender mejor las diferencias de género en el TAS, facilitando así intervenciones adaptadas a las necesidades de género, tanto para hombres como para mujeres con este trastorno.

Palabras clave: *Ansiedad Social – Diferencias De Género – Severidad – Comorbilidad – Depresión Mayor y Ansiedad*

Abstract

Gender differences in social anxiety disorder (SAD) have not received much empirical attention despite extensive research on the disorder, and in contrast to the significant literature on gender differences in other disorders such as depression or post-traumatic stress disorder. To address this deficiency, we comprehensively reviewed the literature on gender differences in eight domains of SAD: prevalence, clinical presentation, functioning and impairment, comorbidity, course, treatment-seeking, physiological arousal, and the oxytocin system. The findings of the present review indicate that women are more likely to have SAD and report greater clinical severity. However, men with the disorder may seek treatment to a greater extent. According to the present review, the course of SAD appears to be similar in men and women, and the findings regarding gender differences in functional impairment and comorbidity are inconclusive. We highlight areas requiring future research and discuss the findings in the context of various theoretical perspectives. We believe it is essential to further research and integrate scientific findings with existing theories to better understand gender differences in SAD, thereby facilitating gender-tailored interventions for both men and women with this disorder.

Keywords: *Social Anxiety – Gender Differences – Severity – Comorbidity – Major Depression and Anxiety*

Rafael J. Salín-Pascual

1. Departamento de
Psiquiatría y Salud
Mental. Facultad de
Medicina
Universidad Nacional
Autónoma de México

Autor de
correspondencia:
Dr. Rafael J. Salín-Pascual
Departamento de
Psiquiatría y Salud Mental
Facultad de Medicina
Universidad Nacional
Autónoma de México
rafasalinpas@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El trastorno de ansiedad social (TAS) es una alteración psiquiátrica común y debilitante, con una prevalencia estimada a lo largo de la vida del 12,1 %⁶⁰. Se caracteriza por un miedo marcado y persistente a una o más situaciones sociales (p. ej., hablar con un desconocido o un compañero, ir a una fiesta) o actividades de representación (p. ej., dar un discurso) en las que la persona está expuesta a desconocidos o puede ser objeto de escrutinio por parte de otros⁴. Las personas con TAS temen actuar de una manera (o mostrar síntomas de ansiedad) que resulte vergonzosa y pueda dar lugar a una evaluación negativa por parte de los demás¹. Como resultado, tienden a evitar situaciones sociales o a soportarlas con gran angustia.

Las dificultades en las interacciones interpersonales descritas anteriormente resultan en un deterioro significativo en casi todas las facetas de la vida diaria, incluyendo las relaciones personales, el trabajo y los estudios^{80,1}. En comparación con las personas sin TAS, las que padecen el trastorno tienen más probabilidades de abandonar la escuela prematuramente¹¹⁰, tener un nivel educativo más bajo^{59, 123}, tener trabajos por debajo de su nivel de cualificación⁵⁹, tener ingresos más bajos y estar desempleados⁶⁹, e incluso cuando están empleados, tienden a perder 8 veces más días de trabajo¹²⁵. Las personas con TAS reportan una mala calidad de vida², son más propensas a intentar suicidarse¹²⁸ y son más propensas a tener dependencia del alcohol y la nicotina¹²³. Por lo tanto, el TAS resulta en importantes consecuencias negativas para la salud y la economía, y consecuencias funcionales.

Considerando la gran cantidad de investigaciones sobre el TAS, y a pesar de la acumulación de datos sobre las diferencias de género en otros trastornos (p. ej., agorafobia⁹; fobias específicas⁴⁰; trastorno obsesivo-compulsivo¹⁰; trastorno de pánico⁶; trastorno de ansiedad generalizada¹¹⁸; trastorno de estrés postraumático¹¹⁴; depresión⁹⁴, existe escasez de investigaciones que examinen directamente las diferencias de género en el TAS. Esto es particularmente sorprendente porque varios estudios epidemiológicos antiguos han encontrado que el TAE es más frecuente en mujeres en comparación con los hombres (p. ej.,⁶³). Aunque la literatura de género para el TAE es limitada, puede ofrecer información significativa tanto para investigadores como para médicos¹⁰³. El objetivo de la presente revisión es revisar sistemáticamente la literatura, identificar estudios que informen sobre las diferencias de género en el TAE, estructurar e integrar los hallazgos, presentar los hallazgos con claridad e interpretarlos en el contexto de

Teorías existentes sobre el TAS y las diferencias de género. En concreto, este artículo revisará las diferencias de género en ocho dominios del TAS: prevalencia, presentación clínica, funcionamiento

y deterioro, comorbilidad, evolución, búsqueda de tratamiento, activación fisiológica y el sistema de oxitocina. Finalmente, un objetivo adicional de este artículo es identificar diferentes áreas que requieren mayor investigación.

Comprender las diferencias de género en el TAS puede tener implicaciones para la evaluación clínica y el diagnóstico, así como para la administración del tratamiento. Por ejemplo, la información sobre las diferencias de género en los tipos de situaciones temidas puede orientar e informar la evaluación clínica, así como la elección de ejercicios de exposición para hombres y mujeres. Creemos que esta revisión puede contribuir a una comprensión más precisa y sensible al género del trastorno y, en última instancia, facilitar el trabajo clínico adaptado específicamente a hombres y mujeres.

2. Búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica para la presente revisión se realizó en varias etapas. En primer lugar, realizamos una búsqueda en las bases de datos PubMed, PsycINFO y la Biblioteca Cochrane utilizando diversas palabras clave para identificar estudios relevantes. Las palabras clave incluyeron: ansiedad social, género, diferencias, hombres, mujeres, masculino, femenino, niños, niñas. En la segunda etapa, revisamos las listas de referencias de artículos relevantes para identificar fuentes adicionales que pudieran haberse pasado por alto en nuestra búsqueda en la base de datos. Además de las publicaciones revisadas por pares, revisamos capítulos de libros sobre diferencias de género en el TAS (y sus listas de referencias) para reducir el riesgo de sesgos en el proceso de revisión por pares. En la cuarta y última etapa, enviamos un correo electrónico a investigadores en el campo del trastorno de ansiedad social, solicitando datos adicionales no publicados sobre diferencias de género para reducir el riesgo de sesgo de publicación.

3. Diferencias de género en la prevalencia

Según el DSM-5, la prevalencia del TAS es mayor en mujeres y esta diferencia es más pronunciada entre los adolescentes⁴. Esta afirmación se basa en diversos estudios epidemiológicos que han demostrado que las mujeres tienen mayor probabilidad que los hombres de cumplir los criterios diagnósticos del TAS. Por ejemplo, el estudio del Área de Captación Epidemiológica (ECA;¹⁰⁴) es un estudio epidemiológico más antiguo que examinó a aproximadamente 13 000 adultos jóvenes de entre 18 y 29 años. El estudio reveló que, en comparación con los hombres, las mujeres tienen 1,5 veces más probabilidades de cumplir los criterios diagnósticos del TAS; las tasas de prevalencia a lo largo de la vida reportada en dicho estudio fueron del 3,1 % en mujeres, en comparación con el 2,0 % en hombres. Los datos de

la Encuesta Nacional de Comorbilidad (NCS), con una muestra de más de 8000, personas de entre 15 y 54 años, también indicaron una tasa de prevalencia de por vida más alta del 15,5% para las mujeres, en comparación con el 11,1% para los hombres⁶³. Recientemente, un estudio basado en datos de la Encuesta Epidemiológica Nacional sobre Alcohol y Condiciones Relacionadas (NESARC) con una muestra de 43.093 adultos encontró resultados similares, indicando que significativamente más mujeres sufren de SAD, con una prevalencia de por vida del 4,2% para los hombres, en comparación con el 5,7% para las mujeres¹²⁶. En resumen, a pesar de las diferencias en las tasas generales de prevalencia de por vida entre los estudios epidemiológicos, varios estudios epidemiológicos han demostrado que las mujeres tienen sistemáticamente tasas más altas de SAD en comparación con los hombres.

Estudios en adolescentes también han revelado diferencias de género similares en la prevalencia del TAS. Por ejemplo, datos del Estudio de Etapas de Desarrollo Temprano de la Psicopatología (EDSP), con una muestra de 3021 adolescentes alemanes de 14 a 25 años, indicaron una mayor tasa de prevalencia de TAS a lo largo de la vida en niñas y mujeres en comparación con niños y hombres (9,5% y 4,9% respectivamente; ¹²⁶). Además, según datos del Suplemento para Adolescentes de Replicación de la Encuesta Nacional de Comorbilidad (NCS-A), el TAS fue más prevalente en niñas en comparación con niños, con tasas de prevalencia a lo largo de la vida del 11,2% y el 7% respectivamente⁸⁶. Otro estudio³⁵ con una muestra de 1035 adolescentes alemanes de entre 12 y 17 años indicó que las chicas tenían el doble de probabilidades de cumplir los criterios de diagnóstico de TAS a lo largo de la vida que los chicos (2,1 % y 1 %, respectivamente). Si bien las tasas más altas de TAS encontradas en chicas en comparación con los chicos son consistentes con hallazgos previos, cabe destacar que la prevalencia general del TAS a lo largo de la vida en este estudio fue claramente inferior a la observada en otras muestras de adolescentes. Finalmente, los resultados de estudios realizados en muestras no clínicas de adolescentes (p. ej., ^{65; 96}) indicaron que las chicas reportaron niveles más altos de ansiedad social en comparación con los chicos.

En resumen, la literatura apunta consistentemente a una mayor tasa de prevalencia del TAS en mujeres en comparación con hombres, y esta diferencia puede ser mayor entre los adolescentes. Los hallazgos sobre las diferencias de género en las tasas de prevalencia se han replicado en estudios realizados en todo el mundo (EE. UU., Europa, Asia Oriental) con diferentes diseños (p. ej., estudios epidemiológicos, estudios longitudinales prospectivos), lo que indica que la diferencia es robusta.

4. Diferencias de género en la presentación clínica

En esta sección, revisaremos los hallazgos sobre las diferencias de género en (1) la gravedad clínica, (2) los

tipos de situaciones sociales temidas y (3) el malestar subjetivo.

4.1. Gravedad clínica

Turk et al.¹¹⁵ descubrieron que las mujeres que buscaron tratamiento para el TAS informaron una mayor gravedad clínica en comparación con los hombres en diversas medidas de síntomas (la Escala de Ansiedad por Interacción Social, la Escala de Fobia Social, el Cuestionario de Miedo - sub escala de Fobia Social y la Escala de Ansiedad Social de Liebowitz - Sub escala de Miedo al Rendimiento). Además, en dicho estudio, las mujeres reportaron mayor miedo y evitación en comparación con los hombres al construir una jerarquía individualizada de situaciones que provocaban ansiedad social. Finalmente, las mujeres reportaron mayor ansiedad en comparación con los hombres, tanto en anticipación como durante una exposición breve. Otro estudio basado en datos de la Encuesta Nacional Australiana de Salud Mental y Bienestar (^{67; 26}), con una muestra de 1755 adultos que reportaron al menos un miedo social, demostró que las mujeres tendían a reportar niveles más altos de miedo social, en comparación con los hombres.

De manera similar, varios estudios han demostrado que las mujeres con TAS presentan un mayor número de miedos sociales en comparación con los hombres con TAS ^{115; 126}. Por ejemplo, los datos de la Replicación de la Encuesta Nacional de Comorbilidad (NCS-R) demostraron que el TAS que involucra de 1 a 4 miedos sociales es más común entre los hombres, mientras que el TAS que involucra un mayor número de miedos es más común en las mujeres¹⁰⁰.

Finalmente, las mujeres con TAS tenían mayor probabilidad de expresar el deseo de morir y el deseo de suicidarse en comparación con los hombres con TAS. Este hallazgo fue superior a la contribución de la depresión comórbida, lo que indica que la diferencia no puede atribuirse a la mayor probabilidad de que las mujeres reciban un diagnóstico de trastorno depresivo mayor⁷³. En resumen, las mujeres con TAS reportan síntomas más graves, un mayor número de miedos sociales, así como un mayor deseo de morir y suicidarse, en comparación con los hombres.

Es importante destacar que todos los hallazgos descritos en esta sección se basan en una metodología de autoinforme. Por lo tanto, aún no está claro si las mujeres realmente experimentan ansiedad social más que los hombres o simplemente reportan más ansiedad social en comparación con ellos. Aunque una respuesta integral y definitiva a esta pregunta está más allá del alcance de la presente revisión, también analizamos las diferencias de género en la excitación fisiológica (en la Sección 9).

Estudios sobre sesgos en la notificación de ansiedad (Sección 12) sugieren que las mujeres pueden

experimental más ansiedad, más allá del posible efecto de la notificación sesgada. Este tema se analiza con más detalle en la sección de Discusión.

4.2. Tipos de situaciones temidas

Se han encontrado diferencias en los tipos de situaciones que provocan ansiedad que temen hombres y mujeres con TAS. En concreto, las mujeres con TAS informaron sentir un miedo significativamente mayor que los hombres al interactuar con figuras de autoridad, dar una charla en público, trabajar bajo observación, entrar en una sala cuando otros ya están sentados, ser el centro de atención, expresar desacuerdo o desaprobación, presentar un informe a un grupo y celebrar una fiesta. Los hombres informaron sentir más miedo que las mujeres al orinar en un baño público y devolver productos a una tienda ¹¹⁵. Es importante destacar que se observó que hombres y mujeres con TAS experimentaban miedos similares en dos ámbitos: interacciones sociales, informales (p. ej., participar en grupos pequeños, ir a una fiesta) y ser observados (p. ej., llamar por teléfono en público, comer en público). Curiosamente, en contraste con los hallazgos nulos sobre las diferencias de género en cuanto a ser observado ¹¹⁵, un amplio estudio comunitario en Alemania reveló que las mujeres con TAS eran más propensas a reportar miedo a comer y beber en público en comparación con los hombres con TAS ¹²³.

Flynn, Markway y Pollard³⁹ informaron una diferencia de género adicional, al pedir a personas con TAS que calificaran su miedo a que otras personas las describieran con 26 adjetivos negativos (p. ej., débil, loco). En comparación con los hombres con TAS, un número significativamente mayor de mujeres con TAS temían que otras personas las describieran como locas, insensatas, malas madres y demasiado gordas o demasiado altas.

Datos recientes de la muestra epidemiológica de alcohol y trastornos relacionados (NESARC) demostraron que, en comparación con los hombres con TAS, las mujeres con TAS eran más propensas a temer situaciones profesionales como ser entrevistadas, hablar con una figura de autoridad y expresarse en una reunión¹²⁹. También eran más propensas a temer presentar un examen importante y comer y beber delante de otras personas. Sin embargo, los hombres con TAS eran más propensos a temer las citas.

En conjunto, los datos sugieren que las mujeres temen una gama más amplia de situaciones sociales en comparación con los hombres; sin embargo, es importante señalar que los estudios que documentan estas diferencias tienen aproximadamente dos décadas de antigüedad y no se han realizado análisis recientes de estas diferencias de género. Dados los cambios significativos observados en los roles de género a nivel mundial durante la última década (p. ej., cambios en el

empleo, los patrones educativos y los roles familiares asumidos por mujeres y hombres; ^{23; 34; 24; 11}, es posible que los tipos de situaciones sociales temidas por las mujeres en comparación con los hombres con ansiedad social también hayan cambiado. Se requieren estudios futuros en el contexto cultural actual de los roles de género para extraer conclusiones firmes sobre las diferencias en los tipos de situaciones sociales temidas por hombres y mujeres.

4.3. Distrés subjetivo

Si bien datos previos sugieren que las mujeres manifiestan mayor miedo que los hombres en diversas situaciones sociales y mayor número de temores sociales que ellos, existen hallazgos que sugieren que los hombres pueden experimentar mayor distrés como resultado de su ansiedad social que las mujeres. Por ejemplo, en un estudio comunitario longitudinal, se observó que los hombres con síntomas sub clínicos de TAS reportaron mayor distrés subjetivo que las mujeres con síntomas sub clínicos de TAS, lo que sugiere que los hombres experimentaron un distrés considerable incluso con un nivel bajo de sintomatología ⁸⁵.

En este sentido, a pesar de la mayor prevalencia del TAS entre las mujeres de la comunidad (véase la Sección 3 anterior), se ha observado que los hombres con TAS tienen la misma o incluso mayor probabilidad de buscar tratamiento que las mujeres con el trastorno ¹¹⁹, lo que sugiere que el distrés o el deterioro en los hombres pueden ser mayores. Los patrones de búsqueda de tratamiento entre hombres y mujeres con TAS se analizarán en la Sección 8.

Los niveles de SA reportaron menos amistades y menos intimidad, compañía y apoyo en sus relaciones cercanas. Otros estudios no han encontrado diferencias entre hombres y mujeres con TAS en la satisfacción de sus relaciones con su cónyuge, hijos o amigos¹²⁸. De manera similar, ¹¹² examinaron a individuos con TAS y no encontraron diferencias de género en la calidad de las relaciones románticas, la autorrevelación, la expresión emocional y la intimidad en las relaciones románticas. En un estudio basado en datos de la Encuesta Nacional de Comorbilidad (NCS;⁹⁹), se encontró que el TAS tenía un efecto negativo en la calidad de la amistad tanto en hombres como en mujeres. Mientras que en los hombres este efecto negativo se exacerbaba cuando presentaban comorbilidad con trastorno de ansiedad generalizada, en las mujeres se exacerbaba cuando presentaban comorbilidad con TDM. En resumen, la investigación sobre las diferencias de género en el funcionamiento y el deterioro ha arrojado resultados contradictorios. Actualmente, los hallazgos opuestos nos impiden realizar inferencias fiables sobre las diferencias de género en el funcionamiento y el deterioro, y se necesita investigación futura para esclarecer esta cuestión.

6. Diferencias de género en la comorbilidad

Los datos de la muestra epidemiológica nacional sobre alcohol y afecciones relacionadas (NESARC) indican que, mientras que los hombres con TAS tienen mayor probabilidad de padecer un trastorno externalizante comórbido, las mujeres con TAS tienen mayor probabilidad de padecer trastornos internalizantes comórbidos¹²⁶. En concreto, en comparación con las mujeres con TAS, los hombres con TAS tenían mayor probabilidad de padecer abuso y dependencia del alcohol a lo largo de la vida, ludopatía, trastorno de conducta y trastorno de personalidad antisocial. Las mujeres con TAS, por otro lado, tenían mayor probabilidad de padecer todos los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad, con excepción del trastorno bipolar (para el cual no se encontraron diferencias de género). De manera similar, los hallazgos de un estudio basado en la Encuesta Canadiense de Salud Comunitaria Ciclo 1.2 (CCSH) indicaron que las mujeres con TAS tenían mayor probabilidad de cumplir los criterios para el trastorno depresivo mayor (TDM) comórbido de por vida o de 12 meses, en comparación con los hombres con TAS⁷². Finalmente, los datos de un amplio estudio longitudinal prospectivo de adolescentes y adultos jóvenes (Estudio de Etapas Tempranas del Desarrollo de la Psicopatología;⁸) indicaron que las niñas con TAS tienen un mayor riesgo de desarrollar TDM posterior en comparación con los niños.

Estudios no epidemiológicos reportaron hallazgos consistentes con los descritos anteriormente.¹¹⁵ examinaron a 212 individuos con TAE que buscaban tratamiento y encontraron que el 38,4% de los hombres y el 48,5% de las mujeres recibieron un diagnóstico comórbido de un trastorno de ansiedad adicional y el 47,9% de los hombres y el 56,1% de las mujeres recibieron un diagnóstico de cualquier trastorno del estado de ánimo o ansiedad. Por lo tanto, en ese estudio, las mujeres con TAE tenían más probabilidades que los hombres con TAE de recibir diagnósticos comórbidos de trastornos adicionales de ansiedad y del estado de ánimo. Es importante destacar que estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, pero estaban en la dirección de los hallazgos previos descritos anteriormente. De manera similar, en un estudio longitudinal prospectivo de 8 años¹²⁸, se encontró que las mujeres con TAE tenían más agorafobia comórbida en comparación con los hombres, mientras que los hombres con TAE tenían más trastornos comórbidos por uso de sustancias en comparación con las mujeres. En una muestra de adolescentes, el TAS se asoció con el tabaquismo entre los niños, pero se asoció negativamente con el consumo de drogas entre las niñas¹²⁴. Finalmente, en un estudio con una muestra de 174 consumidores de cannabis¹⁵, se encontró que entre los hombres, la ansiedad social se relacionó positivamente

con el número de consecuencias negativas del consumo de cannabis (problemas relacionados con el cannabis), mientras que esta asociación no fue significativa entre las mujeres. Es importante señalar que no todos los estudios encuentran este patrón de comorbilidad. Específicamente, algunos estudios han reportado un patrón diferente de comorbilidad con respecto a la depresión. Por ejemplo, los resultados de un estudio comunitario más antiguo indicaron que los hombres con TAS tenían más probabilidades de tener un episodio depresivo mayor a lo largo de la vida en comparación con las mujeres.

con TAS, un patrón opuesto al descrito anteriormente⁷⁰. De igual manera, un estudio longitudinal prospectivo más reciente en adolescentes¹¹⁷ halló que solo en los chicos, el TAS al inicio del estudio aumentó el riesgo de depresión durante los dos años siguientes, mientras que en las chicas, la depresión al inicio del estudio fue un factor de riesgo para el TAS posterior. Además, otros estudios han encontrado resultados divergentes con respecto a los trastornos por consumo de alcohol (TCA). Por ejemplo, un estudio basado en datos de la Encuesta Nacional de Comorbilidad (NCS; ⁶²) demostró que las mujeres con TAS presentan tasas significativamente más altas de abuso y dependencia del alcohol que los hombres con este trastorno. Posteriormente, un estudio prospectivo de 3 años con una muestra de 1803 adultos jóvenes demostró de manera similar que solo entre las mujeres, el TAS fue un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos por consumo de alcohol¹⁴. Finalmente, es importante señalar que algunas diferencias de género en la comorbilidad pueden no ser específicas del TAS, sino que se comparten con otros trastornos de ansiedad. Por ejemplo, McLean et al.⁸³ examinaron las diferencias de género en los trastornos de ansiedad y descubrieron que, en comparación con los hombres, las mujeres con un diagnóstico de cualquier trastorno de ansiedad a lo largo de la vida tenían mayor probabilidad de ser diagnosticadas con otro trastorno de ansiedad, con TDM y con bulimia nerviosa. Las mujeres tenían menor probabilidad que los hombres de ser diagnosticadas con un trastorno por consumo de sustancias, TDAH o trastorno explosivo intermitente (TEI). Además, los estudios epidemiológicos de la depresión han demostrado un patrón similar de diferencias de género en la comorbilidad, de modo que las mujeres tenían más probabilidades de tener depresión comórbida con ansiedad, mientras que los hombres tenían más probabilidades de cumplir los criterios de trastornos comórbidos por consumo de alcohol y sustancias a lo largo de la vida (p. ej., ¹³, ⁶²; ⁷⁶). Sin embargo, algunas diferencias de género en el TAS son exclusivas del trastorno. Específicamente, los hallazgos de un estudio basado en datos más recientes de la Encuesta Nacional de Comorbilidad-Replicación (NCS-R), indicaron que incluso después de controlar la depresión, el TAS predijo la ideación suicida y los intentos de suicidio

entre las mujeres, pero no entre los hombres (Coughe, Keough, Riccardi y Sachs-Ericsson, 2009). Por lo tanto, estos hallazgos sugieren una diferencia de género en la comorbilidad suicida, específica del TAS, más allá de la depresión.

7. Diferencias de género en la evolución del TAS

En esta sección, revisaremos los hallazgos sobre las posibles diferencias de género en la evolución del TAS, específicamente en (1) la edad de inicio; (2) la cronicidad y persistencia; y (3) el TAS en la edad adulta.

Diversos estudios han examinado si la edad de inicio del TAS difiere entre hombres y mujeres. Datos previos del estudio del Área de Captación Epidemiológica (ECA) no indican diferencias significativas en la edad de inicio del TAS entre hombres y mujeres¹⁰⁴. En datos más actuales, se encontraron hallazgos similares sin diferencias significativas de género en la edad de inicio del TAE en el CPES⁸³. En un estudio longitudinal basado en datos del Programa de Investigación de Ansiedad de Harvard/Brown, no se encontraron diferencias de género en la edad de inicio, con las mujeres reportando una edad media de inicio de 14,2 años y los hombres reportando una edad media de inicio de 14,4 años¹²⁸. Finalmente, en un gran estudio longitudinal de 4 ondas (n = 3021) en Alemania, no se encontraron diferencias generales en las distribuciones de edad de inicio entre hombres y mujeres⁸. Sin embargo, en este estudio se encontró que después de los 20 años, los hombres pueden experimentar una mayor disminución en la incidencia del TAE en comparación con las mujeres⁸. Por lo tanto, no se han encontrado diferencias consistentes de género en la edad de inicio. Curiosamente, se descubrió que la pubertad avanzada se asociaba con un aumento de los síntomas de TAE en las niñas, pero no en los niños, lo que sugiere que, a pesar de la similitud en la edad de inicio, diferentes procesos pueden conducir a la aparición en niñas y niños³⁰. Se necesitan investigaciones futuras para aclarar estos procesos.

Pocos estudios se han centrado en la cronicidad y la persistencia del TAE en el contexto de las diferencias de género. Específicamente, Yonkers et al.¹²⁸ no encontraron diferencias significativas en el porcentaje de mujeres y hombres que experimentaron una remisión después de un año, cuatro años y ocho años de seguimiento prospectivo (con un 38 % para las mujeres y un 32 % para los hombres durante el período de ocho años). Sin embargo, los investigadores descubrieron que el TAS tenía una evolución más crónica entre las mujeres con puntuaciones bajas en la Evaluación Global del Funcionamiento (GAF) y antecedentes de intentos de suicidio al inicio del estudio, en comparación con los hombres con las mismas características. Se obtuvieron resultados similares en un estudio de seguimiento que incluyó a participantes adicionales¹²⁷. En dicho estudio,

se descubrió que las tasas de remisión y recaída no diferían significativamente entre hombres y mujeres con TAS. Es importante señalar que actualmente existen datos limitados que examinen las diferencias de género en este ámbito. Se necesitan estudios futuros para aumentar nuestra confianza.

8. Estudios de terapia conductual (TCC) para el TAS, que incluyeron a 1514 pacientes, demostraron una proporción equitativa de género, de modo que el 52% de los pacientes eran mujeres y el 48% eran hombres⁴⁹. Más recientemente, también se ha demostrado una proporción equitativa de hombres y mujeres que buscan tratamiento para el TAS en entornos naturalistas.¹ Un ejemplo es un ensayo abierto que examinó la TCC para el TAS⁸⁰. En ese estudio, no hubo una diferencia significativa entre el número de hombres y mujeres que buscaron tratamiento (47% mujeres, 53% hombres). En este sentido,⁸⁰ informaron proporciones iguales de hombres y mujeres con TAS generalizado que buscaban terapia grupal cognitivo-conductual (TCC) para el trastorno en un entorno naturalista (54 % mujeres y 46 % hombres). Curiosamente, en dicho estudio surgió un patrón diferente en pacientes que no cumplían los criterios para el subtipo generalizado de TAS según el DSM-IV (es decir, pacientes que presentaban TAS asociado a un pequeño número de situaciones sociales). Específicamente, entre estos pacientes hubo una menor proporción de mujeres que buscaron tratamiento en comparación con los hombres (38 % frente a 62 %, respectivamente;⁸⁰. Esto concuerda con el hallazgo de que los hombres con síntomas bajos o subclínicos de TAS reportan mayor angustia en comparación con las mujeres con dichos síntomas⁸⁵. Se reportaron hallazgos divergentes en un estudio sobre la muestra epidemiológica de alcohol y afecciones relacionadas¹²⁶. En dicho estudio, las mujeres y los hombres con TAS a lo largo de la vida no difirieron significativamente en la probabilidad reportada de buscar tratamiento, con la excepción de que las mujeres tenían mayor probabilidad de haber recibido tratamiento farmacológico para el TAS en comparación con los hombres. Es importante destacar que estos hallazgos deben considerarse a la luz del hecho de que los hombres en la muestra tenían una probabilidad significativamente mayor de consumir alcohol (24.8%) y drogas (7.25%) para aliviar los síntomas del TAS, en comparación con las mujeres (15.51% y 3.50% respectivamente). Por lo tanto, es posible que el mayor consumo de alcohol y drogas en los hombres sirviera como una forma de automedicación que redujera la búsqueda de tratamiento profesional.

En resumen, pocos estudios han examinado directamente las diferencias de género en la búsqueda de tratamiento para el TAS. Sin embargo, los datos de entornos de tratamiento y ensayos abiertos demuestran proporciones iguales de hombres y mujeres que buscan tratamiento para el TAS. Curiosamente, las proporciones

equivalentes de hombres y mujeres entre quienes buscan tratamiento podrían indicar una importante diferencia de género al considerar las diferencias de género en la prevalencia. En concreto, a pesar de la mayor prevalencia del TAS entre las mujeres, los hombres podrían ser más propensos a buscar tratamiento, lo que resulta en proporciones similares de hombres y mujeres en los estudios de tratamiento (y especialmente en ensayos abiertos no estratificados). Cabe destacar que, considerando que algunos de los datos presentados en esta sección tienen varias décadas de antigüedad y se encontraron algunas inconsistencias en la literatura, es fundamental realizar futuros estudios que examinen directamente las diferencias de género en la búsqueda de tratamiento para extraer conclusiones firmes sobre los patrones de búsqueda de tratamiento en hombres y mujeres que padecen TAS.

9. Diferencias de género en la activación fisiológica

Los síntomas fisiológicos y la activación desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento del TAS (p. ej., Clark²¹). Curiosamente, solo unos pocos estudios examinaron las diferencias de género en la fisiología entre personas con TAS.

Un estudio examinó a personas mayores con TAS y sus respuestas fisiológicas ante una situación socialmente amenazante (p. ej., dar un discurso;⁴⁶). Se observó que, aunque tanto hombres como mujeres con TAS informaron más actividad psicológica, Centramos nuestra revisión en entornos naturalistas (en contraposición a ensayos controlados aleatorizados), ya que los investigadores pueden estratificar el procedimiento de aleatorización para obtener tasas iguales de hombres y mujeres. Nos interesaron principalmente los entornos naturalistas, ya que pueden proporcionar una evaluación más precisa del comportamiento de búsqueda de tratamiento de los pacientes en la población.

En comparación con las quejas lógicas y somáticas en comparación con las personas sin ansiedad social, solo las mujeres con TAS mostraron hiperreactividad al factor estresante en comparación con los sujetos de control, como lo indican las mediciones de frecuencia cardíaca (FC), presión arterial, gasto cardíaco y resistencia vascular sistémica. De manera consistente, un estudio reciente encontró que las mujeres con TAS tenían una FC en reposo más alta y una variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) más baja en comparación con las mujeres sin ansiedad social (Alvares et al., 2013). Cabe destacar que estas diferencias no se observaron entre los hombres (Alvares et al., 2013). Los autores sugirieron que estos hallazgos reflejan una mayor sensibilidad a los efectos de la SA sobre la reactividad del sistema nervioso parasimpático en mujeres.

Los hallazgos de un estudio realizado en una muestra no clínica coinciden con los descritos anteriormente¹¹⁰. En dicho estudio, los participantes interactuaron

mientras se registraban las medidas fisiológicas. Se observó que, entre las mujeres (pero no los hombres), las personas con mayor SA mostraron respuestas cardiovasculares consistentes con una mayor amenaza (p. ej., mayor resistencia periférica total y menor gasto cardíaco) en comparación con las personas con menor SA.

Un estudio examinó las diferencias de género en la actividad endocrina entre individuos con SA alta y baja⁷⁶. En dicho estudio, los participantes fueron asignados aleatoriamente para ganar o perder una competición cara a cara amañada con un compañero del mismo sexo. Los hallazgos indicaron reducciones en los niveles de testosterona tras una derrota en hombres con ansiedad social, pero no en hombres sin ansiedad social ni en mujeres. Según los autores, estos resultados son consistentes con las perspectivas evolutivas que sugieren que los hombres tienen más que ganar al alcanzar la dominancia que las mujeres y que, por lo tanto, los hombres tienden a preocuparse más por su nivel de dominancia. Por lo tanto, la ansiedad social podría estar más fuertemente vinculada con la preocupación por la dominancia social en hombres que en mujeres.

En resumen, los estudios que investigan las diferencias de género en la fisiología entre individuos con TAS son escasos. Sin embargo, los hallazgos muestran que, en comparación con sus contrapartes del mismo sexo sin ansiedad, las mujeres con TAS presentan mayores niveles de activación, como lo indican los parámetros autonómicos y las respuestas cardiovasculares, mientras que los hombres con TAS presentan reducciones en los niveles de testosterona tras una derrota. Aunque los hallazgos aún son preliminares y se necesitan muchos estudios futuros para extraer conclusiones firmes, estos hallazgos sugieren que los procesos fisiológicos del TAS pueden ser diferentes entre hombres y mujeres, y que estos procesos pueden ser la base de las diferencias en las variables autoinformadas descritas anteriormente.

10. Diferencias de género en el sistema oxitócico

En los últimos años, el neuropéptido oxitocina (OXT) ha recibido considerable atención empírica y se ha descubierto que desempeña un papel en el TAS, así como en otros trastornos (véanse las revisiones de Heinrichs, von Dawans y Domes,⁵¹; Kirsch,⁶⁴; Marazziti et al.,⁷⁴; Meyer-Lindenberg, Domes, Kirsch y Heinrichs,⁸⁷; Neumann y Slattery,⁸⁸; y van Honk, Bos, Terburg, Heany y Stein,⁵⁷). Específicamente, se ha descubierto que la OXT tiene efectos ansiolíticos, así como efectos sociales (p. ej., efectos sobre las tendencias de aproximación/evitación, cognición social), lo cual podría ser muy relevante para el TAS (⁵¹, ⁶⁴, ⁷⁴, ⁸⁷, ⁸⁹, ⁵⁷). A pesar de la amplia investigación sobre la OXT en el TAS, se sabe muy poco sobre las diferencias de género en este

sistema entre las personas con este trastorno.

La mayoría de los estudios en personas con TAS han incluido solo participantes masculinos. Esto se debe a los efectos de la OXT en la contracción uterina, que puede provocar un parto prematuro, y a su interacción con el ciclo menstrual, que puede afectar los niveles plasmáticos de OXT^{87; 12}. Estos riesgos para la salud y las posibles variables intervinientes han llevado a que los exámenes de OXT se centren casi exclusivamente en los participantes masculinos. Específicamente, se utilizaron muestras exclusivamente masculinas para examinar la atenuación de los sesgos atencionales mediante OXT en individuos con alta ansiedad social²². Se encontró atenuación de la conectividad reducida entre la amígdala y el frente en individuos con TAS³¹, interacción de OXT con el apego entre individuos con TAS³⁶, mejora de OXT de la conectividad funcional entre la amígdala y la ínsula bilateral y el giro cingulado medio/cingulado anterior dorsal entre individuos con TAS⁴⁴, tratamiento cognitivo-conductual de estudiantes universitarios con TAS⁴⁴, atenuación de OXT de la reactividad aumentada de la amígdala a caras temerosas entre individuos con TAS (Labuschagne et al., 2010), y atenuación de OXT de la activación aumentada en la corteza prefrontal medial que se extiende a la corteza cingulada anterior entre individuos con TAS⁶⁷. Es importante destacar que, como estos estudios incluyeron solo participantes masculinos, nuestra capacidad para sacar conclusiones sobre las diferencias de género es muy limitada. Algunos estudios han examinado la OXT en el TAE utilizando muestras mixtas. Hoge, Pollack, Kaufman, Zak y Simon⁵⁶ examinaron a 10 mujeres y 14 hombres con TAE y los compararon con controles no ansiosos. Los hallazgos no indicaron diferencias en los niveles plasmáticos de OXT entre hombres y mujeres. Además, el género se utilizó como variable de control (covariable) en todos los análisis entre grupos, lo que impide sacar conclusiones sobre las diferencias de género. De manera similar, Hoge et al. (2012) examinaron a 32 hombres y 6 mujeres con TAE y los compararon con controles no ansiosos en los niveles plasmáticos de OXT. Sin embargo, debido al pequeño tamaño de la muestra de mujeres con TAS, la diferencia en el tamaño de la muestra entre hombres y mujeres con TAS, y la falta de información sobre la etapa del ciclo menstrual, no se examinaron las diferencias de género y el género se controló en todos los análisis.¹¹³ examinaron el gen CD38 (que regula la secreción de OXT) y su interacción con el estrés interpersonal crónico para predecir la ansiedad social en adolescentes de ambos sexos. Sin embargo, no se examinaron los efectos del género y este se incluyó como covariable en todos los análisis. Finalmente, Ziegler et al.¹²⁹ examinaron el receptor de OXT (OXTR) y su metilación (un proceso que afecta la expresión génica) en una gran muestra mixta de individuos con (n = 110) y sin TAS (n = 110). No se encontraron efectos de género en la metilación de OXTR. Aunque está más

allá del alcance de la presente revisión, es importante destacar que se han encontrado diferencias de género en el sistema OXT en individuos sanos (no ansiosos) (p. ej., Fischer-Shofty, Levkovitz y Shamay-Tsoory,³⁸; véase también Wigton et al.,¹²¹ para las diferencias de género encontradas en un metanálisis) y se encontró que las diferencias de género en OXT entre individuos sanos estaban asociadas con la ansiedad rasgo¹²⁰. Por lo tanto, son muy necesarios estudios futuros que examinen específicamente las diferencias de género en el sistema OXT en el TAS y algunos investigadores han sugerido examinar a mujeres posmenopáusicas y mujeres en diferentes etapas del ciclo menstrual para lograr este objetivo⁸⁷. Los estudios futuros también deberían abordar las diferencias metodológicas en la medición de la OXT (p. ej., el uso o no de la extracción), que han complicado la interpretación y comparación de los resultados de numerosos estudios previos en la literatura (véase McCullough, Churchland y Méndez,⁸¹ para una revisión).

11. Resumen de los hallazgos.

La atenuación de la conectividad reducida entre la amígdala y el frente en individuos con TAS³¹, interacción de OXT con el apego entre individuos con TAS³⁶, mejora de OXT de la conectividad funcional entre la amígdala y la ínsula bilateral y el giro cingulado medio/cingulado anterior dorsal entre individuos con TAS (Gorka et al., 2015), tratamiento cognitivo-conductual de estudiantes universitarios con TAS⁴⁷, atenuación de OXT de la reactividad aumentada de la amígdala a caras temerosas entre individuos con TAS⁶⁶, y atenuación de OXT de la activación aumentada en la corteza prefrontal medial que se extiende a la corteza cingulada anterior entre individuos con TAS⁶⁷. Es importante destacar que, como estos estudios incluyeron solo participantes masculinos, nuestra capacidad para sacar conclusiones sobre las diferencias de género es muy limitada. Algunos estudios han examinado la OXT en el TAE utilizando muestras mixtas. Hoge, Pollack, Kaufman, Zak y Simon⁵⁶ examinaron a 10 mujeres y 14 hombres con TAE y los compararon con controles no ansiosos. Los hallazgos no indicaron diferencias en los niveles plasmáticos de OXT entre hombres y mujeres. Además, el género se utilizó como variable de control (covariable) en todos los análisis entre grupos, lo que impide sacar conclusiones sobre las diferencias de género. De manera similar, Hoge et al.⁵⁵ examinaron a 32 hombres y 6 mujeres con TAE y los compararon con controles no ansiosos en los niveles plasmáticos de OXT. Sin embargo, debido al pequeño tamaño de la muestra de mujeres con TAS, la diferencia en el tamaño de la muestra entre hombres y mujeres con TAS, y la falta de información sobre la etapa del ciclo menstrual, no se examinaron las diferencias de género y el género se controló en todos los análisis. Tabak et al.¹¹³ examinaron el gen CD38 (que regula

la secreción de OXT) y su interacción con el estrés interpersonal crónico para predecir la ansiedad social en adolescentes de ambos sexos. Sin embargo, no se examinaron los efectos del género y este se incluyó como covariable en todos los análisis. Finalmente, Ziegler et al.¹²⁹ examinaron el receptor de OXT (OXTR) y su metilación (un proceso que afecta la expresión génica) en una gran muestra mixta de individuos con ($n = 110$) y sin TAS ($n = 110$). No se encontraron efectos de género en la metilación de OXTR. Aunque está más allá del alcance de la presente revisión, es importante destacar que se han encontrado diferencias de género en el sistema OXT en individuos sanos (no ansiosos) (p. ej., ³⁸; véase también¹²¹ para las diferencias de género encontradas en un metanálisis) y se encontró que las diferencias de género en OXT entre individuos sanos estaban asociadas con la ansiedad rasgo¹²⁰. Por lo tanto, son muy necesarios estudios futuros que examinen específicamente las diferencias de género en el sistema OXT en el TAS y algunos investigadores han sugerido examinar a mujeres posmenopáusicas y mujeres en diferentes etapas del ciclo menstrual para lograr este objetivo⁸⁷. Estudios futuros también deberían abordar las diferencias metodológicas en la medición de la OXT (p. ej., con o sin extracción), las cuales han complicado la interpretación y comparación de los resultados de numerosos estudios previos en la literatura (véase McCullough, Churchland y Méndez⁸¹ para una revisión).

12. Resumen de los hallazgos

Los hallazgos de la presente revisión indican que las mujeres tienen mayor probabilidad de padecer TAS. Esta diferencia de género en la prevalencia es mayor entre los adolescentes y parece disminuir a lo largo de la vida. Además de una mayor prevalencia, las mujeres también reportan una mayor gravedad clínica, como lo indican los síntomas más graves, los mayores niveles de miedos sociales y un mayor número de estos. Los hallazgos fisiológicos respaldan estas diferencias en los datos autodeclarados, como lo demuestran los mayores niveles de excitación en las mujeres con TAS (pero no en los hombres con TAS) en comparación con sus contrapartes del mismo sexo sin ansiedad. Curiosamente, mientras que las mujeres tienen más probabilidades de sufrir TAE y mostrar una mayor gravedad clínica, los hombres con el trastorno pueden experimentar más angustia como resultado de su TAE en comparación con las mujeres.

Según la presente revisión, la evolución del TAE parece ser similar en hombres y mujeres, de modo que los estudios no encuentran diferencias de género en la edad de inicio ni en la cronicidad del trastorno. Además, la presente revisión de la literatura no encontró resultados concluyentes con respecto a las diferencias

de género en el deterioro funcional, y se necesita mucha investigación futura para esclarecer este tema. Los hallazgos sobre las diferencias de género en los patrones de comorbilidad también fueron divergentes y requieren investigación adicional. En concreto, mientras que algunos estudios demuestran que los hombres con TAE tienen mayor probabilidad de padecer un trastorno externalizante comórbido y las mujeres con TAE tienen mayor probabilidad de padecer un trastorno internalizante comórbido, otros estudios informan un patrón opuesto de comorbilidad. En general, la presente revisión encontró importantes diferencias de género en varios dominios del TAS. Ampliar y profundizar nuestro conocimiento y concienciación sobre estas diferencias de género puede facilitar un tratamiento más sensible y específico para hombres y mujeres con TAS. En la última sección de esta revisión, intentaremos enmarcar las diferencias de género reportadas en el contexto de perspectivas teóricas relacionadas.

DISCUSIÓN

Los hallazgos de la presente revisión pueden entenderse en el contexto de varias teorías relacionadas con el género. Sin embargo, es importante señalar que se necesita mucha más investigación (por ejemplo, yuxtaponiendo directamente las predicciones de teorías competidoras) antes de poder atribuir firmemente nuestros hallazgos a los procesos descritos en una teoría determinada, pero no en otras. Por lo tanto, nuestro objetivo es sugerir posibles interpretaciones de los hallazgos, reconociendo al mismo tiempo las limitaciones del conocimiento actual en la literatura. Nos centraremos en los dos hallazgos principales de la presente revisión: (1) que las mujeres reportan mayor ansiedad social y son diagnosticadas con TAS en mayor medida que los hombres, y (2) que los hombres pueden buscar tratamiento en mayor medida que las mujeres. Además, analizamos el sesgo de notificación y su posible influencia en los hallazgos de esta revisión.

Hallazgos en el contexto de las teorías de género

La presente revisión encontró una mayor prevalencia de TAS en mujeres, así como una mayor gravedad clínica en ellas que en los hombres. Una posible explicación para este hallazgo puede derivarse de la teoría de la autoconstrucción^{27; 28}. Según esta teoría, los hombres y las mujeres se construyen a sí mismos de manera diferente: los hombres tienden a construir y mantener una autoconstrucción independiente en la que los demás se representan como separados del yo, mientras que las mujeres tienden a construir y mantener una autoconstrucción interdependiente, en la que los demás se representan como parte del yo⁷⁹. Por lo tanto, según esta teoría, el sentido de sí mismas de las mujeres se deriva de sus relaciones con otras personas

significativas en mayor medida en comparación con los hombres. Es importante destacar que esto no significa que todas las mujeres sean altamente interdependientes y todos los hombres sean altamente independientes, sino más bien, que se encuentran diferencias de género en promedio entre hombres y mujeres en las autoconstrucciones. La teoría de la autoconstrucción ha recibido amplio apoyo empírico²⁷. Por ejemplo, en una serie reciente de estudios con más de 1200 participantes, se observó que las mujeres se definían a sí mismas como más interdependientes en sus relaciones, mientras que los hombres se definían como más proactivos e independientes⁴⁸. Además, se ha observado que las mujeres se ven afectadas por las interacciones interpersonales en mayor medida que los hombres. Específicamente, se observó que las mujeres experimentaban mayores reducciones en la satisfacción con la vida diaria, en comparación con los hombres, cuando se sentían incomprendidas en las interacciones interpersonales⁷². De manera similar, los informes de las mujeres sobre afecto positivo y negativo fueron predichos por la armonía en las relaciones, mientras que los informes de los hombres no⁹⁷.

Estas diferencias de género en las autointerpretaciones podrían provocar un aumento de la ansiedad en las mujeres en situaciones sociales que podrían incluir escrutinio, evaluación negativa y posible rechazo por parte de los demás. Dicho de otro modo, dado que las mujeres pueden autointerpretarse como interdependientes en mayor medida que los hombres y pueden ser más reactivas al estado de sus relaciones con los demás, pueden experimentar más ansiedad con respecto a las consecuencias de las interacciones interpersonales. Es posible que, como resultado de las diferencias de género en las autointerpretaciones, las mujeres teman más tipos de situaciones sociales, presenten mayores niveles de síntomas de miedo y ansiedad y, en última instancia, presenten tasas más altas de TAS en comparación con los hombres.

El segundo hallazgo principal de la presente revisión es que los hombres con TAS pueden tener tasas más altas de búsqueda de tratamiento en comparación con las mujeres con el trastorno. Esto puede entenderse en el contexto de la teoría de la autodiscrepancia (SDT;^{52, 53} y la teoría de la discrepancia de identidad (IDT;^{69, 78}). Según la SDT, los individuos tienen un yo real (es decir, los rasgos que el individuo percibe tener), un yo ideal (es decir, los rasgos que el individuo desea) y un yo “debería” (es decir, los rasgos que el individuo percibe que debería tener). Según la SDT, las discrepancias entre el yo real, por un lado, y el yo ideal o debería, por el otro, crean distrés. La IDT extiende las ideas presentadas por la SDT al sugerir que cada individuo tiene múltiples yoes (o múltiples roles) para los cuales pueden ocurrir discrepancias entre los yo real y los yo ideales/debería. Además, algunas situaciones pueden activar un rol determinado con una discrepancia asociada (p. ej., entre el yo real y el ideal) y

provocar distrés, mientras que otras situaciones pueden activar roles sin discrepancia y, por lo tanto, sin distrés.

Al examinar nuestros hallazgos a través de la perspectiva de la TID y la TAD, es posible que la mayor propensión de los hombres a buscar tratamiento para el TAS se deba a una mayor discrepancia de identidad. Dado que los roles sociales tradicionales (o estereotipos de género) representan el yo ideal o el yo ideal de los hombres como asertivo, dominante y activo^{32, 33}, los hombres podrían experimentar una mayor discrepancia entre su yo real y el yo ideal o el yo ideal como resultado del TAS. Esto, a su vez, puede ser interpretado y etiquetado por los propios hombres y/o por su entorno como un problema mayor que el de las mujeres, para quienes los roles sociales tradicionales (o estereotipos de género) y el TAS no son tan conflictivos como para los hombres y no generan una gran discrepancia. Por lo tanto, es posible que las mujeres presenten tasas más altas de TAS y una mayor gravedad de los síntomas, pero dado que el trastorno genera una menor discrepancia con sus roles sociales ideales o predicablemente deseables, es posible que no las lleve a buscar tratamiento tanto como los hombres.

Varios estudios empíricos proporcionan datos consistentes con la explicación de la autodiscrepancia.⁹⁸ compararon a personas con TAS que buscaban tratamiento y a controles sin ansiedad, y descubrieron que la discrepancia entre la instrumentalidad o agencia real e ideal (es decir, el rol social masculino tradicional) era mayor entre las personas con TAS que buscaban tratamiento en comparación con los controles sin ansiedad.⁸⁸ examinaron a estudiantes universitarios y encontraron interacciones significativas entre género e interdependencia, y entre género e independencia, para predecir la ansiedad social. Específicamente, entre los hombres, la interdependencia se asoció positivamente con la ansiedad social, mientras que para las mujeres la interdependencia se asoció negativamente con la ansiedad social. Además, entre los hombres la independencia se asoció negativamente con la ansiedad social, mientras que entre las mujeres la independencia se asoció positivamente con la ansiedad social. Esto sugiere que la ansiedad social puede exacerbarse a medida que aumenta la discrepancia. Sin embargo, a pesar del apoyo empírico citado anteriormente, es importante señalar que los exámenes directos de la teoría de la autodiscrepancia en el TAS han sido poco frecuentes y que considerar la búsqueda de tratamiento a la luz de la teoría de la autodiscrepancia sigue siendo especulativo. Las investigaciones futuras pueden proporcionar pruebas adicionales de la teoría en el TAS y arrojar luz sobre su posible contribución a la comprensión de las diferencias de género.

En resumen, es posible que las mujeres experimenten más ansiedad social debido a un mayor autoconcepto interdependiente en comparación con los hombres. Sin embargo, la ansiedad social puede generar una

mayor discrepancia entre la identidad real y la ideal o la identidad deseada en los hombres en comparación con las mujeres debido a los estereotipos de género y los roles sociales tradicionales. Específicamente, en los hombres, la ansiedad social podría evocar mayor autocrítica, así como más juicios y reacciones negativas del entorno, lo que aumenta la necesidad y la urgencia de buscar ayuda. Cabe destacar que estas explicaciones siguen siendo especulativas debido a la escasez de estudios empíricos sobre este tema. Se necesitan estudios futuros para aclarar estas cuestiones y poder extraer conclusiones firmes.

Sesgo de notificación y su posible papel

Una explicación alternativa importante para los hallazgos de que las mujeres reportan más ansiedad social y son diagnosticadas con TAS con mayor frecuencia que los hombres es que estos se deben principalmente a las diferencias de género en la notificación de la ansiedad, más que a las diferencias de género en la experiencia de la ansiedad. Esta explicación puede considerarse coherente con las teorías descritas anteriormente; por ejemplo, los hombres podrían estar motivados a subestimar la ansiedad para disminuir la discrepancia percibida entre su yo real y su yo ideal. Sin embargo, los hallazgos empíricos no respaldan esta explicación. Las investigaciones sobre las diferencias de género en la activación fisiológica han encontrado sistemáticamente una mayor activación en las mujeres, pero no en los hombres, y esta diferencia de género en la activación refleja la observada mediante medidas de autoinforme. Esta convergencia en los hallazgos, utilizando diferentes medidas, cada una con su propio error de medición, aumenta nuestra confianza en que los resultados no pueden atribuirse únicamente al sesgo de informe, ya que este representa un error de medición asociado únicamente con las medidas de autoinforme.

En este sentido, estudios experimentales recientes no han encontrado respaldo para la subestimación de la ansiedad en los hombres^{84; 111}. En ambos estudios, los participantes participaron en una tarea que les provocaba ansiedad. La mitad de los participantes fueron conectados a un equipo fisiológico simulado y se les dijo que las mediciones fisiológicas “verificarían” su verdadero nivel de ansiedad. La otra mitad fue conectada de forma similar, pero se les dijo que la medición era irrelevante para el experimento actual. En ambos estudios, se asumió que estar conectado a un dispositivo que los participantes percibían como un “detector de mentiras” reduciría el sesgo de reporte. No se encontraron diferencias en el reporte de ansiedad entre las dos condiciones, pero como era de esperar, las mujeres reportaron mayor ansiedad y evidenciaron mayor evitación en comparación con los hombres.

Un factor adicional que posiblemente contribuya a las diferencias entre hombres y mujeres en la

ansiedad reportada son las diferencias de género en la interpretación de las preguntas sobre ansiedad. Dicho de otro modo, dado que hombres y mujeres pueden interpretar las preguntas sobre su ansiedad de manera diferente, las mismas preguntas pueden estar midiendo diferentes constructos en hombres y mujeres. Estudios futuros pueden examinar el funcionamiento diferencial de los ítems (DIF;⁹¹) en hombres y mujeres para esclarecer esta cuestión.

En resumen, si bien es posible que el sesgo de notificación contribuya a las diferencias de género observadas, cierta evidencia empírica sugiere que este efecto podría no ser pronunciado. Es importante destacar que se necesita mucha más investigación para extraer conclusiones firmes sobre los procesos que pueden conducir a diferencias en la notificación de la ansiedad.

CONCLUSIÓN Y FUTURAS DIRECCIONES

En la presente revisión, revisamos la literatura sobre las diferencias de género en el TAS. Destacamos las áreas que requieren mayor investigación y creemos que la investigación continua y la integración de los hallazgos científicos con las teorías existentes son esenciales para mejorar nuestra comprensión de las diferencias de género. Esto incluye datos epidemiológicos actualizados que probablemente reflejen mejor los patrones laborales y sociales actuales, para dilucidar cómo el TAE influye actualmente en las diferencias de género, en los patrones de búsqueda de tratamiento y el deterioro en varios dominios. Además, se requieren más estudios experimentales que examinen específicamente los índices biológicos que pueden diferir entre hombres y mujeres durante el La experiencia con factores y situaciones estresantes de SA sería útil. Dichos estudios mejorarían nuestra comprensión de las diferencias de género en el TAS, lo que a su vez puede ayudarnos a desarrollar intervenciones más sensibles al género y adaptadas a las necesidades de hombres y mujeres con TAS.

Por ejemplo, en el contexto de la TCC, nuestros hallazgos sobre las diferencias de género en la prevalencia y la búsqueda de tratamiento pueden utilizarse en psicoeducación para proporcionar información a los pacientes según su género y normalizar su experiencia (p. ej., «El TAS es muy común entre las mujeres» para las pacientes; «Mientras que el TAS es común entre las mujeres, algunos datos sugieren que los hombres buscan tratamiento en mayor medida» para los pacientes). Además, los datos sobre las diferencias de género en las situaciones temidas pueden ayudar a adaptar las exposiciones específicamente para hombres y mujeres. Finalmente, los datos sobre las diferencias de género en la activación fisiológica pueden orientar el uso de estrategias de relajación en el tratamiento (p. ej., más para las pacientes). Si bien todas estas adaptaciones

con perspectiva de género requieren investigación futura antes de su implementación generalizada, podrían brindar vías para mejorar la eficacia basada en las diferencias de género.

Las investigaciones futuras sobre las diferencias de género en el TAS también deberían abordar las cuestiones de las diferentes orientaciones sexuales y las personas que se identifican como no conformes con su género. Muchas de las medidas actuales del TAS se basan en una orientación predominantemente heterosexual (p. ej., la medición del miedo en interacciones con personas del sexo opuesto, que podría no ser tan preocupante para una persona homosexual), y la perspectiva que utilizamos para interpretar los hallazgos actuales se basa en roles de género más tradicionales para hombres y mujeres. Los datos empíricos sobre las personas LGBTQ y no conformes con su género, específicamente en el TAS, aún están en sus etapas iniciales, pero los investigadores interesados en investigar las diferencias en el TAS basadas en el género probablemente tendrán que considerar cómo estos factores influyen en el conocimiento actual y cómo incorporar estas variables en futuras investigaciones de manera inclusiva.

En nuestro grupo del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, encontramos una alta revalencia de mujeres transexuales con ansiedad social generalizada, sin cambios vinculados al proceso de hormonización, y cambio de voz en mujeres transexuales (¹³⁰ a ¹³²). Sucede lo mismo con personas con AS, que piensan que el usar lentillas azules, pelucas, rubias o ponerse aumentos en la región glútea o los senos, mejorará su estilo de afrontamiento social. Lo anterior nos indica que ambos procesos deben de ser tratados de manera independientes, remarcando que la transexualidad no es una enfermedad y requiere del acompañamiento médico psiquiátrico.

REFERENCIAS

1. Alden, L. E., & Taylor, C. T. (2004). Interpersonal processes in social phobia. *Clinical Psychology Review*, 24, 857–882.
2. Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H., ... Vollebergh, W. A. M. (2004). Disability and quality of life impact of mental disorders in Europe: Results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 109, 38–46. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0047.2004.00325.x>
3. & Guastella, A. J. (2013). Reduced heart rate variability in social anxiety disorder: Associations with gender and symptom severity. *PloS ONE*, 8(7), e70468.
4. American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.
5. Amies, P. L., Gelder, M. G., & Shaw, P. M. (1983). Social phobia: a comparative clinical study. *The British Journal of Psychiatry*, 142(2), 174–179.
6. Barzega, G., Maina, G., Venturello, S., & Bogetto, F. (2001). Gender-related distribution of personality disorders in a sample of patients with panic disorder. *European Psychiatry*, 16(3), 173–179.
7. Bebbington, P. E., Dunn, G., Jenkins, R., Lewis, G., Brugha, T., Farrell, M., & Meltzer, H. (1998). The influence of age and sex on the prevalence of depressive conditions: Report from the National Survey of Psychiatric Morbidity. *Psychological Medicine*, 28(01), 9–19.
8. Beesdo, K., Bittner, A., Pine, D. S., Stein, M. B., Höfler, M., Lieb, R., & Wittchen, H. U. (2007). Incidence of social anxiety disorder and the consistent risk for secondary depression in the first three decades of life. *Archives of General Psychiatry*, 64(8), 903–912.
9. Bekker, M. H. (1996). Agoraphobia and gender: A review. *Clinical Psychology Review*, 16(2), 129–146.
10. Bogetto, F., Venturello, S., Albert, U., Maina, G., & Ravizza, L. (1999). Gender-related clinical differences in obsessive-compulsive disorder. *European Psychiatry*, 14(8), 434–441.
11. Bolzendahl, C. I., & Myers, D. J. (2004). Feminist attitudes and support for gender equality: Opinion change in women and men, 1974–1998. *Social Forces*, 83(2), 759–789.
12. Born, J., Lange, T., Kern, W., McGregor, G. P., Bickel, U., & Fehm, H. L. (2002). Sniffing neuropeptides: A transnasal approach to the human brain. *Nature Neuroscience*, 5(6), 514–516. <http://dx.doi.org/10.1038/nn0602-849>.
13. Breslau, N., Schultz, L., & Peterson, E. (1995). Sex differences in depression: A role for preexisting anxiety. *Psychiatry Research*, 58(1), 1–12.
14. Buckner, J. D., & Turner, R. J. (2009). Social anxiety disorder as a risk factor for alcohol use disorders: A prospective examination of parental and peer influences. *Drug and Alcohol Dependence*, 100(1), 128–137.
15. Buckner, J. D., Zvolensky, M. J., & Schmidt, N. B. (2012). Cannabis-related impairment and social anxiety: The roles of gender and cannabis use motives. *Addictive Behaviors*, 37(11), 1294–1297.
16. Cairney, J., McCabe, L., Veldhuizen, S., Corna, L. M., Streiner, D., & Herrmann, N. (2007).
17. Epidemiology of social phobia in later life. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(3), 224–233.
18. Chang, S. C. (1997). Social anxiety (phobia) and east Asian culture. *Depression and Anxiety*, 5, 115–120. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6394\(1997\)5:3<115::AID-DA1>3.0.CO;2D](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1520-6394(1997)5:3<115::AID-DA1>3.0.CO;2D).
19. Cho, M. J., Kim, J. K., Jeon, H. J., Suh, T., Chung, I. W., Hong, J. P., ... Hahm, B. G.
20. (2007). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-IV psychiatric disorders among Korean adults. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 195(3), 203–210.
21. Clark, D. M. (2001). A cognitive perspective on social phobia. In W. R. Crozier, & L. E. Alden (Eds.), *International handbook of social anxiety: Concepts, research and interventions relating to the self and shyness* (pp. 259–279). New York, NY: John Wiley & Sons.
22. Clark-Elford, R., Nathan, P. J., Auyeung, B., Mogg, K., Bradley, B. P., Sule, A., ... Baron-Cohen, S. (2014). Effects of oxytocin on attention to emotional faces in healthy volunteers and highly socially anxious males. *International Journal of Neuropsychopharmacology* (pyu012).
23. Cotter, D., England, P., & Hermesen, J. (2008). Moms and jobs: Trends in mothers' employment and which mothers stay home. *Families as they really are* (pp. 416–424).
24. Cotter, D., Hermesen, J. M., & Vanneman, R. (2011). The end of the gender revolution? Gender role attitudes from

- 1977 to 20081. *American Journal of Sociology*, 117(1), 259–289.
25. Cougle, J. R., Keough, M. E., Riccardi, C. J., & Sachs-Ericsson, N. (2009). Anxiety disorders and suicidality in the National Comorbidity Survey-Replication. *Journal of Psychiatric Research*, 43(9), 825–829.
26. Crome, E., Baillie, A., & Taylor, A. (2012). Are male and female responses to social phobia diagnostic criteria comparable? *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 21(3), 222–231.
27. Cross, S. E., Hardin, E. E., & Gercek-Swing, B. (2011). The what, how, why, and where of self-construal. *Personality and Social Psychology Review*, 15, 142–179.
28. Cross, S. E., & Madson, L. (1997). Models of the self: Self-construals and gender. *Psychological Bulletin*, 122(1), 5–37.
29. Cuming, S., & Rapee, R. M. (2010). Social anxiety and self-protective communication style in close relationships. *Behaviour Research and Therapy*, 48(2), 87–96.
30. Dearborn, J., Hayward, C., Wilson, K. A., Bryson, S., Hammer, L. D., & Agras, S. (2007). Puberty and gender interact to predict social anxiety symptoms in early adolescence. *Journal of Adolescent Health*, 41(1), 102–104.
31. Dodhia, S., Hosanagar, A., Fitzgerald, D. A., Labuschagne, I., Wood, A. G., Nathan, P. J., & Phan, K. L. (2014). Modulation of resting-state amygdala-frontal functional connectivity by oxytocin in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*, 39(9), 2061–2069.
32. Eagly, A. H., & Wood, W. (1991). Explaining sex differences in social behavior: A meta-analytic perspective. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 17(3), 306–315.
33. Eagly, A. H., Wood, W., & Diekmann, A. B. (2000). Social role theory of sex differences and similarities: A current appraisal. In T. Eckes, & H. M. Trautner (Eds.), *The developmental social psychology of gender* (pp. 123–174). Mahwah, NJ: Erlbaum.
34. England, P., Allison, P., Li, S., Mark, N., Thompson, J., Budig, M., & Sun, H. (2004). Why are some academic fields tipping toward female. Stanford, CA: Stanford University (Retrieved April, 24, 2013).
35. Essau, C. A., Conradt, J., & Petermann, F. (1999). Frequency and comorbidity of social phobia and social fears in adolescents. *Behaviour Research and Therapy*, 37(9), 831–843.
36. Fang, A., Hoge, E. A., Heinrichs, M., & Hofmann, S. G. (2014). Attachment style moderates the effects of oxytocin on social behaviors and cognitions during social rejection applying a research domain criteria framework to social anxiety. *Clinical Psychological Science*, 2(6), 740–747 (2167702614527948).
37. Fehm, L., Pelissolo, A., Furmark, T., & Wittchen, H. U. (2005). Size and burden of social phobia in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, 15(4), 453–462.
38. Fischer-Shofty, M., Levkovitz, Y., & Shamay-Tsoory, S. G. (2013). Oxytocin facilitates accurate perception of competition in men and kinship in women. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 8(3), 313–317.
39. Flynn, T. M., Markway, B. G., & Pollard, C. A. (1992). Fears of negative evaluation and social phobia: Gender differences and relationship to depression, social sensitivity, and assertiveness. Paper presented at the annual meeting of the Association for Advancement of Behavior Therapy (Boston, MA).
40. Fredrikson, M., Annas, P., Fischer, H., & Wik, G. (1996). Gender and age differences in the prevalence of specific fears and phobias. *Behaviour Research and Therapy*, 34(1), 33–39.
41. Furmark, T. (2002). Social phobia: Overview of community surveys. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 105(2), 84–93.
42. Gater, R., Tansella, M., Korten, A., Tiemens, B. G., Mavreas, V. G., & Olatawura, M. O. (1998). Sex differences in the prevalence and detection of depressive and anxiety disorders in general health care settings: Report from the World Health Organization collaborative study on psychological problems in general health care. *Archives of General Psychiatry*, 55(5), 405–413.
43. Goodwin, R., Koenen, K. C., Hellman, F., Guardino, M., & Struening, E. (2002). Helpseeking and access to mental health treatment for obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 106(2), 143–149.
44. Gorka, S. M., Fitzgerald, D. A., Labuschagne, I., Hosanagar, A., Wood, A. G., Nathan, P. J., & Phan, K. L. (2015). Oxytocin modulation of amygdala functional connectivity to fearful faces in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*, 40(2), 278–286.
45. Griffiths, K. M., Nakane, Y., Christensen, H., Yoshioka, K., Jorm, A. F., & Nakane, H. (2006). Stigma in response to mental disorders: a comparison of Australia and Japan. *BMC Psychiatry*, 6(1), 21.
46. Grossman, P., Wilhelm, F. H., Kawachi, I., & Sparrow, D. (2001). Gender differences in psychophysiological responses to speech stress among older social phobics: Congruence and incongruence between self-evaluative and cardiovascular reactions. *Psychosomatic Medicine*, 63(5), 765–777.
47. Guastella, A. J., Howard, A. L., Dadds, M. R., Mitchell, P., & Carson, D. S. (2009). A randomized controlled trial of intranasal oxytocin as an adjunct to exposure therapy for social anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 34(6), 917–923.
48. Guimond, S., Chatard, A., Martinot, D., Crisp, R. J., & Redersdorff, S. (2006). Social comparison, self-stereotyping, and gender differences in self-construals. *Journal of Personality and Social Psychology*, 90, 221–242. <http://dx.doi.org/10.1037/0022-3514.90.2.221>.
49. Heimberg, R. G., & Juster, H. R. (1995). Cognitive-behavioral treatments: Literature review. In R. G. Heimberg, M. R. Liebowitz, D. A. Hope, & F. R. Schneier (Eds.), *Social phobia: Diagnosis, assessment, and treatment* (pp. 261–309). New York: Guilford Press.
50. Heimberg, R. G., Stein, M. B., Hiripi, E., & Kessler, R. C. (2000). Trends in the prevalence of social phobia in the United States: A synthetic cohort analysis of changes over four decades. *European Psychiatry*, 15(1), 29–37.
51. Heinrichs, M., von Dawans, B., & Domes, G. (2009). Oxytocin, vasopressin, and human social behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 30(4), 548–557.
52. Higgins, E. T. (1987). Self-discrepancy: A theory relating self and affect. *Psychological Review*, 94, 319–340.
53. Higgins, E. T. (1996). The “self-digest”: Self-knowledge serving self-regulatory functions. *Journal of Personality and Social Psychology*, 71(6), 1062.
54. Hofmann, S. G., Asnaani, A., & Hinton, D. E. (2010). Cultural aspects in social anxiety and social anxiety disorder. *Depression and Anxiety*, 27(12), 1117–1127.
55. Hoge, E. A., Lawson, E. A., Metcalf, C. A., Keshaviah, A., Zak, P. J., Pollack, M. H., & Simon, N. M. (2012). Plasma

- oxytocin immunoreactive products and response to trust in patients with social anxiety disorder. *Depression and Anxiety*, 29(11), 924–930.
56. Hoge, E. A., Pollack, M. H., Kaufman, R. E., Zak, P. J., & Simon, N. M. (2008). Oxytocin levels in social anxiety disorder. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 14(3), 165–170.
57. van Honk, J., Bos, P. A., Terburg, D., Heany, S., & Stein, D. J. (2015). Neuroendocrine models of social anxiety disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(3), 287.
58. Hwu, H. G., Yeh, E. K., & Chang, L. Y. (1989). Prevalence of psychiatric disorders in Taiwan defined by the Chinese diagnostic interview schedule. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 79(2), 136–147.
59. Katzelnick, D. J., & Greist, J. H. (2001). Social anxiety disorder: An unrecognized problem in primary care. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 11–16.
60. Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005).
61. Lifetime prevalence and age of onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 593–602. <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>.
62. Kessler, R. C., Crum, R. M., Warner, L. A., Nelson, C. B., Schulenberg, J., & Anthony, J. C. (1997). Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 54(4), 313–321.
63. Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., ... Kendler, K. S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 51(1), 8–19.
64. Kirsch, P. (2015). Oxytocin in the socioemotional brain: Implications for psychiatric disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(4), 463.
65. La Greca, A. M., & Lopez, N. (1998). Social anxiety among adolescents: Linkages with peer relations and friendships. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 26(2), 83–94.
66. Labuschagne, I., Phan, K. L., Wood, A., Angstadt, M., Chua, P., Heinrichs, M., ... Nathan, P. J. (2010). Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*, 35(12), 2403–2413.
67. Labuschagne, I., Phan, K. L., Wood, A., Angstadt, M., Chua, P., Heinrichs, M., ... Nathan, P. J. (2012). Medial frontal hyperactivity to sad faces in generalized social anxiety disorder and modulation by oxytocin. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 15(7), 883–896.
68. Lampel, L., Slade, T., Issakidis, C., & Andrews, G. (2003). Social phobia in the Australian national survey of mental health and well-being (NSMHWB). *Psychological Medicine*, 33(4), 637–646.
69. Large, M. D., & Marcussen, K. (2000). Extending identity theory to predict differential forms and degrees of psychological distress. *Social Psychology Quarterly*, 49–59.
70. Lecrubier, Y., Wittchen, H. U., Faravelli, C., Bobes, J., Patel, A., & Knapp, M. (2000). A European perspective on social anxiety disorder. *European Psychiatry*, 15, 5–16. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-9338\(00\)00216-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-9338(00)00216-9).
71. Lépine, J. P., & Lellouch, J. (1995). Classification and epidemiology of social phobia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 244(6), 290–296.
72. Lun, J., Kesebir, S., & Oishi, S. (2008). On feeling understood and feeling well: The role of interdependence. *Journal of Research in Personality*, 42, 1623–1628. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jrp.2008.06.009>.
73. 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.
74. Maner, J. K., Miller, S. L., Schmidt, N. B., & Eckel, L. A. (2008). Submitting to defeat social anxiety, dominance threat, and decrements in testosterone. *Psychological Science*, 19(8), 764–768.
75. Marazziti, D., Abelli, M., Baroni, S., Carpita, B., Ramacciotti, C. E., & Dell’Osso, L. (2015).
76. Neurobiological correlates of social anxiety disorder: An update. *CNS Spectrums*, 20(2), 100–111.
77. Marcus, S. M., Young, E. A., Kerber, K. B., Kornstein, S., Farabaugh, A. H., Mitchell, J., ... Rush, A. J. (2005). Gender differences in depression: Findings from the STAR* D study. *Journal of Affective Disorders*, 87(2), 141–150.
78. Marcussen, K., & Large, M. D. (2003). Using identity discrepancy theory to predict psychological distress. In P. J. Burke, T. J. Owens, R. T. Serpe, & P. A. Thoits (Eds.), *Advances in identity theory and research* (pp. 151–166). New York: Kluwer Academic/ Plenum.
79. Markus, H., & Kitayama, S. (1991). Culture and the self: Implications for cognition, emotion, and motivation. *Psychological Review*, 98, 224–253.
80. Marom, S., Gilboa-Schechtman, E., Aderka, I. M., Weizman, A., & Hermesh, H. (2009). Impact of depression on treatment effectiveness and gains maintenance in social phobia: A naturalistic study of cognitive behavior group therapy. *Depression and Anxiety*, 26(3), 289–300.
81. McCullough, M. E., Churchland, P. S., & Mendez, A. J. (2013). Problems with measuring peripheral oxytocin: Can the data on oxytocin and human behavior be trusted? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1485–1492.
82. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 37(8), 1485–1492.
83. McLean, C. P., Asnaani, A., Litz, B. T., & Hofmann, S. G. (2011). Gender differences in anxiety disorders: Prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. *Journal of Psychiatric Research*, 45(8), 1027–1035.
84. McLean, C. P., & Hope, D. A. (2010). Subjective anxiety and behavioral avoidance: Gender, gender role, and perceived confirmability of self-report. *Journal of Anxiety Disorders*, 24(5), 494–502.
85. Merikangas, K. R., Avenevoli, S., Acharyya, S., Zhang, H., & Angst, J. (2002). The spectrum of social phobia in the Zurich cohort study of young adults. *Biological Psychiatry*, 51(1), 81–91.
86. Merikangas, K. R., He, J. P., Burstein, M., Swanson, S. A., Avenevoli, S., Cui, L., ... Swendsen, J. (2010). Lifetime prevalence of mental disorders in US adolescents: Results from the National Comorbidity Survey Replication–Adolescent supplement (NCS-A). *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(10), 980–989.
87. Meyer-Lindenberg, A., Domes, G., Kirsch, P., & Heinrichs, M. (2011). Oxytocin and vasopressin in the human brain: Social neuropeptides for translational medicine. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(9), 524–538.
88. Moscovitch, D. A., Hofmann, S. G., & Litz, B. T. (2005). The impact of self-construals on social anxiety: A gender-specific interaction. *Personality and Individual Differences*,

- 38(3), 659–672.
89. Neumann, I. D., & Slattery, D. A. (2016). Oxytocin in general anxiety and social fear: A translational approach. *Biological Psychiatry*, 79(3), 213–221.
90. Ohayon, M. M., & Schatzberg, A. F. (2010). Social phobia and depression: Prevalence and comorbidity. *Journal of Psychosomatic Research*, 68(3), 235–243.
91. Osterlind, S. J., & Everson, H. T. (2009). *Differential item functioning*. Vol. 161. Sage Publications.
92. Oyserman, D., & Lee, S. W. S. (2008). Does culture influence what and how we think? Effects of priming individualism and collectivism. *Psychological Bulletin*, 134, 311–342. <http://dx.doi.org/10.1037/0033-2909.134.2.311>.
93. Pakriev, S., Vasar, V., Aluoja, A., & Shlik, J. (2000). Prevalence of social phobia in the rural population of Udmurtia. *Nordic Journal of Psychiatry*, 54, 109–112.
94. Parker, G., & Brotchie, H. (2010). Gender differences in depression. *International Review of Psychiatry*, 22(5), 429–436.
95. Perneger, T. V. (1998). What's wrong with Bonferroni adjustments. *British Medical Journal*, 316(7139), 1236.
96. Ranta, K., Kaltiala-Heino, R., Koivisto, A. M., Tuomisto, M. T., Pelkonen, M., & Marttunen, M. (2007). Age and gender differences in social anxiety symptoms during adolescence: The social phobia inventory (SPIN) as a measure. *Psychiatry Research*, 153(3), 261–270.
97. Reid, A. (2004). Gender and sources of subjective well-being. *Sex Roles*, 51, 617–629. <http://dx.doi.org/10.1007/s11199-004-0714-1>.
98. Roberts, K. E., Hart, T. A., Coroiu, A., & Heimberg, R. G. (2011). Gender role traits among individuals with social anxiety disorder. *Personality and Individual Differences*, 51(8), 952–957.
99. Rodebaugh, T. L., Fernandez, K. C., & Levinson, C. A. (2012). Testing the effects of social anxiety disorder on friendship quality across gender and ethnicity. *Cognitive Behaviour Therapy*, 41(2), 130–139.
100. Ruscio, A. M., Brown, T. A., Chiu, W. T., Sareen, J., Stein, M. B., & Kessler, R. C. (2008).
101. Social fears and social phobia in the USA: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Psychological Medicine*, 38(01), 15–28.
102. Ryder, A. G., Yang, J., Zhu, X., Yao, S., Yi, J., Heine, S. J., & Bagby, R. M. (2008). The cultural shaping of depression: Somatic symptoms in China, psychological symptoms in North America? *Journal of Abnormal Psychology*, 117(2), 300.
103. Schneier, F., & Goldmark, J. (2015). Social anxiety disorder and gender differences. In D.F. Stein, & B. Vythilingum (Eds.), *Anxiety Disorders and Gender* (pp. 49–67). Switzerland: Springer International Publishing.
104. Schneier, F. R., Johnson, J., Hornig, C. D., Liebowitz, M. R., & Weissman, M. M. (1992). Social phobia: Comorbidity and morbidity in an epidemiologic sample. *Archives of General Psychiatry*, 49(4), 282–288.
105. Schreier, S. S., Heinrichs, N., Alden, L., Rapee, R. M., Hofmann, S. G., Chen, J., ... Bögels, S. (2010). Social anxiety and social norms in individualistic and collectivistic countries. *Depression and Anxiety*, 27(12), 1128–1134.
106. Shear, M. K., Feske, U., & Greeno, C. (2000). Gender differences in anxiety disorders. Gender and its Effects on Psychopathology, 151–165.
107. Shimizu, M., Seery, M. D., Weisbuch, M., & Lupien, S. P. (2011). Trait social anxiety and physiological activation: Cardiovascular threat during social interaction. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 37(1), 94–106.
108. Solyom, L., Ledwidge, B., & Solyom, C. (1986). Delineating social phobia. *The British Journal of Psychiatry*, 149(4), 464–470.
109. Sparrevoorn, R. M., & Rapee, R. M. (2009). Self-disclosure, emotional expression and intimacy within romantic relationships of people with social phobia. *Behaviour Research and Therapy*, 47(12), 1074–1078.
110. Stein, M. B., & Kean, Y. M. (2000). Disability and quality of life in social phobia: Epidemiologic findings. *The American Journal of Psychiatry*, 157, 1606–1613. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1606>.
111. Stoyanova, M., & Hope, D. A. (2012). Gender, gender roles, and anxiety: Perceived confirmability of self-report, behavioral avoidance, and physiological reactivity. *Journal of Anxiety Disorders*, 26(1), 206–214.
112. Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2013). *Using multivariate statistics* (6th ed.). Boston: Pearson.
113. Tabak, B. A., Meyer, M. L., Dutcher, J. M., Castle, E., Irwin, M. R., Lieberman, M. D., & Eisenberger, N. I. (2016). Oxytocin, but not vasopressin, impairs social cognitive ability among individuals with higher levels of social anxiety: A randomized controlled trial. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 11(8), 1272–1279.
114. Tolin, D. F., & Foa, E. B. (2006). Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: A quantitative review of 25 years of research. *Psychological Bulletin*, 132(6), 959.
115. Turk, C. L., Heimberg, R. G., Orsillo, S. M., Holt, C. S., Gitow, A., Street, L. L., ...
116. Liebowitz, M. R. (1998). An investigation of gender differences in social phobia. *Journal of Anxiety Disorders*, 12(3), 209–223.
117. Väänänen, J. M., Fröjd, S., Ranta, K., Marttunen, M., Helminen, M., & Kaltiala-Heino, R. (2011). Relationship between social phobia and depression differs between boys and girls in mid-adolescence. *Journal of Affective Disorders*, 133(1), 97–104.
118. Vesga-López, O., Schneier, F., Wang, S., Heimberg, R., Liu, S. M., Hasin, D. S., & Blanco, C. (2008). Gender differences in generalized anxiety disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(10), 1606.
119. Weinstock, L. S. (1999). Gender differences in the presentation and management of social anxiety disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 60(9), 9–13.
120. Weisman, O., Zagoory-Sharon, O., Schneiderman, I., Gordon, I., & Feldman, R. (2013). Plasma oxytocin distributions in a large cohort of women and men and their gender-specific associations with anxiety. *Psychoneuroendocrinology*, 38(5), 694–701.
121. Wigton, R., Radua, J., Allen, P., Averbeck, B., Meyer-Lindenberg, A., McGuire, P., ... Fusar-Poli, P. (2015). Neurophysiological effects of acute oxytocin administration: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled imaging studies. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 40(1), E1.
122. Wittchen, H. U., Fuetsch, M., Sonntag, H., Müller, N., & Liebowitz, M. (2000). Disability and quality of life in pure and comorbid social phobia: Findings from a controlled study. *European Psychiatry*, 15, 46–58. [http://dx.doi.org/10.1016/s0924-9338\(00\)00211-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0924-9338(00)00211-x).
123. Wittchen, H. U., Stein, M. B., & Kessler, R. C. (1999).

- Social fears and social phobia in a community sample of adolescents and young adults: Prevalence, risk factors and co- morbidity. *Psychological Medicine*, 29, 309–323. <http://dx.doi.org/10.1017/ s0033291798008174>.
124. Wu, P., Goodwin, R. D., Fuller, C., Liu, X., Comer, J. S., Cohen, P., & Hoven, C. W. (2010). The relationship between anxiety disorders and substance use among adolescents in the community: Specificity and gender differences. *Journal of Youth and Adolescence*, 39(2), 177–188.
 125. Wunderlich, U., Bronisch, T., & Wittchen, H. U. (1998). Comorbidity patterns in adolescents and young adults with suicide attempts. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 248, 87–95. <http://dx.doi.org/10.1007/s004060050023>.
 126. Xu, Y., Schneier, F., Heimberg, R. G., Prncisvalle, K., Liebowitz, M. R., Wang, S., & Blanco, C. (2012). Gender differences in social anxiety disorder: Results from the national epidemiologic sample on alcohol and related conditions. *Journal of Anxiety Disorders*, 26(1), 12–19.
 127. Yonkers, K. A., Bruce, S. E., Dyck, I. R., & Keller, M. B. (2003). Chronicity, relapse, and illness—Course of panic disorder, social phobia, and generalized anxiety disorder: Findings in men and women from 8 years of follow-up. *Depression and Anxiety*, 17(3), 173–179.
 128. Yonkers, K. A., Dyck, I. R., & Keller, M. B. (2001). An eight-year longitudinal comparison of clinical course and characteristics of social phobia among men and women. *Psychiatric Services*, 52(5), 637–664.
 129. Ziegler, C., Dannlowski, U., Bräuer, D., Stevens, S., Laeger, I., Wittmann, H., ... Lesch, K. P. (2015). Oxytocin receptor gene methylation: Converging multilevel evidence for a role in social anxiety. *Neuropsychopharmacology*, 40(6), 1528–1538.
 130. Salin-Pascual, R.J., Fuentes Romero, N. Oxitocina nasal en pacientes con Ansiedad Social Generalizada. expuestos a la Prueba de Estrés Social Trier (PEST). *Rev Mex Psiq* 2019; 1(3):75-86
 131. Salín-Pascual, R., Fuentes-Romero N., Saldivar Lara N, Arroyo. Gonzales G., Camargo-Calderon M,. Prevalencia de ansiedad social en una muestra de personas transexuales *Rev Mex Psiq* 2024,
 132. Salin-Pascual R. La transexualidad como un modelo natural para entender la relación entre mente – cuerpo. *RevMexPsiqu.*, 2019 1(4): 109-115

ARTICULO DE REVISIÓN

Interacciones genómicas y neurofisiológicas en la anhedonia relacionada con la distimia.

Genomic and neurophysiological interactions in dysthymia-related anhedonia.

Martinez Virrueta Leslie¹, Angeles Garcia Alma Samanta¹, Guadalupe Salas Martinez¹, Humberto Nicolini³, Genis Mendoza Alma Delia^{3,4}

Resumen

La distimia es un trastorno afectivo crónico que persiste durante al menos dos años en adultos y un año en adolescentes y niños. Se clasifica en dos subtipos: de inicio temprano, que se presenta antes de los 21 años, y de inicio tardío, que aparece después de los 21 años. Los síntomas de la distimia incluyen pobre conciencia del estado de ánimo, pensamiento negativo, baja autoestima y anergia, afectando progresivamente la calidad de vida. Es crucial distinguir la distimia de otros tipos de depresión para proporcionar un tratamiento adecuado.

Por otro lado, la anhedonia se refiere a la incapacidad o reducción en la capacidad de experimentar placer. Es un síntoma relevante tanto en la depresión mayor como en la esquizofrenia, y es característico en la distimia. La anhedonia puede existir independientemente, centrada específicamente en la pérdida de interés sin necesariamente incluir otros síntomas depresivos. Este síntoma abarca un espectro de déficits en el procesamiento de recompensas y es un factor de riesgo significativo para conductas suicidas. Además, se ha relacionado con la inflamación, afectando negativamente la depresión.

La distimia, considerada una forma leve de depresión, puede estar ligada a un desequilibrio químico en el cerebro, aunque también influyen factores ambientales, psicológicos, biológicos y genéticos. La anhedonia, por su parte, tiene bases neurofisiológicas que incluyen alteraciones en áreas estriadas y prefrontales, con la dopamina como neurotransmisor más implicado, aunque también se involucran la serotonina, el glutamato y los opioides, de ahí que se derive la pérdida o exceso de apetito, hipersomnia o insomnio, sentirse cansado constantemente, minusvalía, ideas de suicidas, en niños y adolescentes predomina la irritabilidad o el aislamiento, mientras que en un adulto mayor puede existir el abandono del autocuidado de la salud en general.

La distimia es un trastorno crónico que afecta el estado de ánimo, mientras que la anhedonia se relaciona con la incapacidad para experimentar placer. Ambos pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida y requieren una evaluación y tratamiento específicos.

Palabras clave: Anhedonia, Distimia, Depresión Mayor, Trastorno Neuropsiquiátrico, Serotonina, Dopamina

Abstract

Dysthymia is a chronic affective disorder that persists for at least two years in adults and one year in adolescents and children. It is classified into two subtypes: early-onset, which occurs before age 21, and late-onset, which appears after age 21. Symptoms of dysthymia include poor awareness of mood, negative thinking, low self-esteem, and anergia, progressively affecting quality of life. It is crucial to distinguish dysthymia from other types of depression in order to provide adequate treatment.

On the other hand, anhedonia refers to the inability or reduction in the ability to experience pleasure. It is a relevant symptom in both major depression and schizophrenia, and is characteristic of dysthymia. Anhedonia can exist independently, focusing specifically on loss of interest without necessarily including other depressive

1. Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, IPN. México
2. Laboratorio de Inmunogenómica y enfermedades metabólicas. INMEGEN
3. Laboratorio de Genómica de las Enfermedades Mentales y Neurodegenerativas. INMEGEN
4. Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro. Secretaria de Salud.

Autor de correspondencia:
Dr. José Humberto Nicolini-Sánchez
Laboratorio de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Medicina Genómica.
hnicolini@inmegen.gob.mx

symptoms. This symptom encompasses a spectrum of deficits in reward processing and is a significant risk factor for suicidal behavior. In addition, it has been linked to inflammation, negatively affecting depression.

Dysthymia, considered a mild form of depression, may be linked to a chemical imbalance in the brain, although environmental, psychological, biological and genetic factors also play a role. Anhedonia, on the other hand, has neurophysiological bases that include alterations in striatal and prefrontal areas, with dopamine as the most involved neurotransmitter, although serotonin, glutamate and opioids are also involved, hence resulting in loss or excess of appetite, hypersomnia or insomnia, feeling constantly tired, disability, suicidal thoughts, irritability or isolation predominates in children and adolescents, while in an older adult there may be abandonment of self-care of general health.

Dysthymia is a chronic disorder that affects mood, while anhedonia is related to the inability to experience pleasure. Both can have a significant impact on quality of life and require specific evaluation and treatment.

Keywords: *Anhedonia, Dysthymia, Major Depression, Neuropsychiatric Disorder, Serotonin*

INTRODUCCIÓN

La depresión tiene una prevalencia de 3.6 millones en México, lo que representa cerca del 4.8% de la población general, la distimia puede considerarse un trastorno depresivo leve, pero crónico, que afecta hasta un 3% de la población en cualquier comunidad, conocer la relación del mecanismo neurológico detrás de la anhedonia ligada a la distimia y su correlación genética nos ayudará predecir el riesgo de un individuo de desarrollar esta enfermedad ya que lamentablemente durante los últimos años la anhedonia ha sido una condición poco estudiada, originalmente se consideraba un trastorno independiente, así como su importancia en distinguirla de otros tipos de depresión, con el fin de brindar un tratamiento oportuno o bien, predecir el riesgo de un individuo a desarrollarla.

DEFINICIÓN

Anhedonia

La anhedonia, definida como la disminución de la capacidad de experimentar placer, es un síntoma de la depresión mayor y otros trastornos neuropsiquiátricos. Se ha evaluado mediante diversos métodos, incluyendo conductuales, electrofisiológicas, hemodinámicas y autoinformes, destacando estudios neurofarmacológicos y neuroanatómicos. La anhedonia se asocia con un déficit de actividad en el cuerpo estriado ventral y un exceso de actividad en la corteza prefrontal ventral, con un papel crucial por el déficit de dopamina²⁶.

Además, la anhedonia abarca un espectro de déficits en el procesamiento de recompensas y es un factor de riesgo relevante para conductas suicidas³¹. También se ha relacionado con la inflamación, afectando negativamente la depresión. La inflamación puede alterar los sistemas de neurotransmisores y las neurocircuits

relevantes en el cerebro, lo que finalmente regula los comportamientos relacionados con la motivación, llevando a la anhedonia¹⁶. Sus bases neurofisiológicas incluyen alteraciones en áreas estriadas y prefrontales, y tiene un componente genético significativo²⁰.

Los tratamientos tradicionales, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, presentan un beneficio limitado, mientras que otros tratamientos como la agomelatina, la vortioxetina, la ketamina y la estimulación magnética transcraneal pueden ser más eficaces^{19, 25}. La psicoterapia, especialmente la terapia cognitivo-conductual y la activación conductual, también muestra beneficios³. La anhedonia, al ser parcialmente independiente de la depresión, requiere una evaluación y tratamiento específicos²⁰.

Distimia

La distimia es un trastorno afectivo crónico que persiste durante al menos dos años en adultos y un año en adolescentes y niños. Se clasifica en dos subtipos: de inicio temprano, que se presenta antes de los 21 años, y de inicio tardío, que aparece después de los 21 años. Los síntomas de la distimia incluyen pobre conciencia del estado de ánimo, pensamiento negativo, baja autoestima y energía, afectando progresivamente la calidad de vida. Es crucial distinguir la distimia de otros tipos de depresión para proporcionar un tratamiento adecuado.

La distimia, considerada una forma leve de depresión, puede estar ligada a un desequilibrio químico en el cerebro, aunque también influyen factores ambientales, psicológicos, biológicos y genéticos¹¹.

La distimia es un trastorno crónico que afecta el estado de ánimo, mientras que la anhedonia se relaciona con la incapacidad para experimentar placer. Ambos pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida y requieren una evaluación y tratamiento específicos³⁰.

ETIOLOGÍA

La distimia causa un deterioro de la calidad de vida del paciente y se caracteriza por un estado de ánimo deprimido, su etiología es compleja y multifactorial, dados los variados mecanismos biológicos, psicológicos y sociales involucrados¹¹.

ETIOLOGÍA (HIPÓTESIS)

Varias hipótesis tratan de explicar la etiología de la distimia; destacan la hipótesis genética que incluye además factores ambientales y la hipótesis aminérgica, que apunta a una deficiencia de serotonina, noradrenalina y dopamina en el sistema nervioso central¹¹. Se ha propuesto que la transmisión genética de la vulnerabilidad a la depresión se debe a un modo poligénico de herencia²⁷, que también involucra factores ambientales. Hasta ahora se han identificado algunos marcadores genéticos potenciales para los trastornos del ánimo en ciertos cromosomas, pero no se ha logrado distinguir algún patrón específico o certero para la distimia²⁷, por su parte la hipótesis aminérgica sostiene que los trastornos depresivos son causados por la deficiencia de serotonina, adrenalina y dopamina en el sistema nervioso o en la neurotransmisión de algunos de ellos¹¹.

FACTORES DE RIESGO

Factores Ambientales

Los factores ambientales juegan un papel crucial en el desarrollo de la anhedonia. La exposición a eventos traumáticos, el estrés crónico y la falta de apoyo social son algunos de los principales factores ambientales que pueden contribuir a esta condición. Por ejemplo, vivir en un entorno abusivo o altamente estresante puede alterar la forma en que el cerebro procesa el placer y la recompensa, aumentando el riesgo de anhedonia²¹. Además, la exposición prolongada a ambientes negativos puede llevar a un ciclo de aislamiento y desmotivación, exacerbando los síntomas de la anhedonia⁶.

Factores sociales

Los factores sociales también son determinantes importantes en el riesgo de desarrollar anhedonia. La falta de apoyo social, la soledad y el aislamiento social son factores que pueden aumentar significativamente el riesgo. Las personas que carecen de redes de apoyo social o que experimentan aislamiento social prolongado tienen más probabilidades de desarrollar anhedonia². Además, las experiencias de abuso o negligencia emocional en la infancia pueden tener efectos duraderos en la capacidad de una persona para experimentar placer en la vida adulta⁹.

Factores Genéticos y epigenéticos

La predisposición genética y los mecanismos epigenéticos también juegan un papel crucial en la anhedonia. Existen evidencias de que la anhedonia

puede tener un componente genético, lo que significa que las personas con antecedentes familiares de trastornos del estado de ánimo, como la depresión mayor, tienen un mayor riesgo de desarrollar esta condición⁸. Además, los mecanismos epigenéticos, que implican cambios en la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN, pueden ser influenciados por factores ambientales y contribuir al desarrollo de la anhedonia¹⁸. Estos cambios epigenéticos pueden ser desencadenados por experiencias tempranas de vida y pueden tener efectos duraderos en la regulación de los sistemas de recompensa del cerebro¹⁴.

Los estudios genéticos sobre la anhedonia han utilizado principalmente dos enfoques: estudios de gemelos y familia, y estudios de genes candidatos.

Estudios de Gemelos y Familia: Estos estudios, que han sido utilizados durante un siglo, sugieren que muchos rasgos psiquiátricos complejos, incluyendo la anhedonia, tienen una heredabilidad de moderada a alta (aproximadamente 0.30-0.80). Aunque se ha teorizado que la anhedonia podría ser un factor de vulnerabilidad genéticamente influenciado para la depresión, la investigación específica sobre su heredabilidad ha sido limitada. Algunos estudios han examinado la heredabilidad de subtipos específicos de depresión, como la depresión melancólica, que se caracteriza por anhedonia y otros síntomas. Sin embargo, la depresión melancólica parece ser menos heredable que otros subtipos, como la depresión atípica²⁷.

Estudios de Genes Candidatos: Estos estudios han adoptado un enfoque de abajo hacia arriba, investigando variantes genéticas individuales con consecuencias funcionales putativas dentro de vías conocidas, como la serotonina y la dopamina. Aunque algunas variantes han sido validadas mediante estudios de asociación del genoma completo (GWAS), la mayoría no han sido replicadas consistentemente. Actualmente, la investigación de genes candidatos se realiza principalmente después de la identificación de variantes en un GWAS, asociando estas variantes con constructos psiquiátricos heterogéneos y caracterizándolas según sus asociaciones con fenotipos intermedios²⁰.

GWAS: Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han priorizado grandes conjuntos de datos de constructos clínicos heterogéneos, como la depresión y el neuroticismo. Sin embargo, ha habido pocos GWAS específicos sobre la anhedonia, y generalmente se han realizado en muestras pequeñas. Solo unos pocos estudios han evaluado la anhedonia directamente en el contexto de evaluaciones de depresión o psicosis, y la mayoría de estos estudios se han realizado en personas de ascendencia europea.

Y aunque la investigación genética sobre la anhedonia ha avanzado, aún existen desafíos significativos, incluyendo la necesidad de estudios más grandes y replicaciones consistentes para comprender mejor la heredabilidad y las bases genéticas de la anhedonia³².

FISIOPATOLOGÍA

Mecanismo Fisiopatológico de la Anhedonia

La anhedonia, definida como la incapacidad para experimentar placer, es un síntoma central en varios trastornos neuropsiquiátricos, especialmente en la depresión mayor²³. Este síntoma se ha asociado con alteraciones en los sistemas de recompensa del cerebro, particularmente en la actividad dopaminérgica. La dopamina juega un papel crucial en la mediación de la recompensa y el placer, y su disfunción puede llevar a una reducción en la capacidad de experimentar placer²¹. Estudios han demostrado que los pacientes con anhedonia presentan una actividad reducida en el cuerpo estriado ventral, una región clave en el procesamiento de recompensas, lo que sugiere un déficit en la señalización dopaminérgica en esta área⁵.

Además de la disfunción dopaminérgica, la anhedonia también se ha relacionado con alteraciones en otras áreas del cerebro, como la corteza prefrontal ventromedial y la corteza orbitofrontal. Estas regiones están involucradas en la evaluación y anticipación de recompensas, así como en la toma de decisiones basadas en el valor de las recompensas⁵. La hiperactividad en estas áreas puede contribuir a una evaluación negativa de las experiencias placenteras, exacerbando los síntomas de anhedonia. Este desequilibrio entre la actividad del cuerpo estriado ventral y la corteza prefrontal ventromedial/orbitofrontal es un componente clave en la fisiopatología de la anhedonia²¹.

El papel de la inflamación y el estrés también ha sido destacado en la fisiopatología de la anhedonia. La inflamación crónica puede afectar la señalización dopaminérgica y alterar la función de los circuitos de recompensa del cerebro. Los marcadores inflamatorios, como la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), se han encontrado elevados en pacientes con depresión mayor y anhedonia¹. Estos marcadores pueden interferir con la liberación de dopamina y la plasticidad sináptica, contribuyendo a la reducción de la capacidad para experimentar placer.²³

La neuroplasticidad, o la capacidad del cerebro para reorganizarse y formar nuevas conexiones sinápticas, también juega un papel importante en la anhedonia. La reducción de la neuroplasticidad en áreas clave del cerebro, como el hipocampo y la corteza prefrontal, puede contribuir a la persistencia de los síntomas anhedónicos¹. Intervenciones que promueven la neuroplasticidad, como el ejercicio físico y ciertas terapias farmacológicas, han mostrado ser efectivas en la reducción de la anhedonia, lo que subraya la importancia de la plasticidad cerebral en la recuperación de la capacidad para experimentar placer.

Finalmente, los factores genéticos y epigenéticos también son cruciales en la comprensión de la anhedonia. Variaciones genéticas que afectan la función dopaminérgica y la respuesta al estrés pueden predisponer a los individuos a desarrollar anhedonia. Además, los

cambios epigenéticos, que son modificaciones en la expresión génica inducidas por factores ambientales, pueden perpetuar la disfunción de los circuitos de recompensa del cerebro⁵. Estos cambios pueden ser desencadenados por experiencias tempranas de vida y tener efectos duraderos en la regulación de los sistemas de recompensa, contribuyendo a la vulnerabilidad a la anhedonia.

Mecanismo Fisiopatológico de la Distimia

La distimia, también conocida como trastorno depresivo persistente, es un trastorno afectivo crónico caracterizado por un estado de ánimo deprimido que persiste durante al menos dos años en adultos y un año en adolescentes y niños. La etiología de la distimia es compleja y multifactorial, involucrando mecanismos biológicos, psicológicos y sociales²².

Al analizar si existen causas biológicas que producen la distimia, algunos estudios han demostrado que existen alteraciones serotoninérgicas e inmunitarias asociadas. Entre los sistemas cerebrales afectados se encuentran el eje hipotálamo-pituitario-adrenal y el sistema del factor liberador de corticotropina (CRF), el hipocampo y el sistema noradrenérgico. La vía dopaminérgica mesocorticolímbica, que se origina en el área tegmental ventral (VTA), se proyecta hacia el cuerpo estriado ventral (núcleo accumbens) y dorsal (caudado, putamen), y luego hacia la corteza orbitofrontal, la corteza prefrontal y varias subregiones de la corteza cingulada anterior¹⁰.

Décadas de investigación neurocientífica han destacado el papel crucial del circuito mesocorticolímbico en varios aspectos del procesamiento de recompensas. Este circuito incluye la capacidad de respuesta a las recompensas (anticipación y consumo), el aprendizaje de recompensas (errores de predicción positivos) y la valoración de recompensas (decidir esforzarse por una posible recompensa). Las principales regiones del sistema de recompensa están conectadas por el haz medial del prosencéfalo, un tracto de materia blanca implicado en la experiencia de placer y el comportamiento motivado¹⁰.

Neurofisiológicas en el Anhedonia Relacionada con la Distimia

No obstante, se considera que tres grandes sistemas en el cerebro tienen relación o se afectan: el eje hipotálamo-pituitario-adrenal y el sistema del factor liberador de corticotropina (CRF); el hipocampo, y el sistema noradrenérgico, varios estudios de neuroimagen sugieren que la depresión puede estar caracterizada por múltiples anomalías en la interconectividad cerebral entre estructuras subcorticales (particularmente límbicas) y estructuras corticales, sugiriendo que pacientes con trastornos del estado de ánimo presentan asimetrías interhemisféricas en la actividad cerebral, particularmente en la corteza prefrontal dorsolateral¹¹.

Décadas de investigación neurocientífica en

animales y humanos han destacado el papel crucial del circuito mesocorticolímbico en varios aspectos del procesamiento de recompensas. Este circuito incluye la capacidad de respuesta a las recompensas (anticipación y consumo), el aprendizaje de recompensas (errores de predicción positivos) y la valoración de recompensas (decidir esforzarse por una posible recompensa). Estos hallazgos han ayudado a entender la anhedonia como compuesta por subcomponentes discretos¹⁰.

La vía dopaminérgica mesocorticolímbica, que se origina en el área tegmental ventral (VTA), se proyecta hacia el cuerpo estriado ventral (núcleo accumbens) y dorsal (caudado, putamen), y luego hacia la corteza orbitofrontal, la corteza prefrontal y varias subregiones de la corteza cingulada anterior. Las principales regiones del sistema de recompensa están conectadas por el haz medial del prosencéfalo, un tracto de materia blanca implicado en la experiencia de placer y el comportamiento motivado¹⁰.

Los estudios preclínicos han mostrado que los fenotipos anhedónicos en animales, inducidos por factores estresantes crónicos, están relacionados con una transmisión reducida de dopamina en el cuerpo estriado ventral y una transmisión aumentada en el VTA y la corteza prefrontal medial¹². Modelos de roedores relevantes para la depresión han vinculado la anhedonia y la reducción de comportamientos dirigidos a objetivos con un aumento del estallido fásico y la excitabilidad de las neuronas dopaminérgicas del VTA, características que pueden revertirse con tratamiento antidepresivo crónico. La activación optogenética de estas neuronas durante el estrés crónico exacerbó los fenotipos depresivos, mientras que su inhibición revirtió la anhedonia provocada por la derrota social crónica¹².

En conjunto, estos datos demuestran que los comportamientos hedónicos normativos están respaldados por una interacción adaptativa y flexible mediada por dopamina entre el VTA, el cuerpo estriado (especialmente el ventral) y la corteza prefrontal¹².

TRATAMIENTOS

Tratamiento de la distimia

A fin de brindar un tratamiento oportuno que atenúe el impacto continuo de síntomas caracterizados por pobre conciencia del estado de ánimo, pensamiento negativo, baja autoestima y anergia, lo que deteriora progresivamente la calidad de vida.¹¹

Los tratamientos de elección en los pacientes con trastornos depresivos persistentes son los fármacos antidepresivos y la psicoterapia, que pueden ser usados en solitario o de manera combinada²⁹. El tratamiento de la distimia suele incluir una combinación de terapia cognitivo-conductual y medicación⁷.

La psicoterapia, especialmente la terapia cognitivo-conductual (TCC) y la activación conductual, ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de la distimia. La TCC ayuda a los pacientes a identificar y cambiar

patrones de pensamiento negativos y comportamientos que contribuyen a su estado depresivo. La activación conductual se centra en aumentar la participación en actividades gratificantes y reducir la evitación de actividades que pueden mejorar el estado de ánimo²⁹. La combinación de psicoterapia y medicación suele ser más efectiva que cualquiera de los tratamientos por separado⁷.

La mayoría de las clases de antidepresivos se han mostrado efectivos para tratar la distimia en diversos estudios, especialmente los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), pero los ISRS se toleran mejor y, por lo tanto, son los medicamentos de primera elección. Sin embargo, se debe considerar factores adicionales al elegir el tipo de antidepresivo, como la historia de respuesta que el paciente o algún familiar de primer grado hayan tenido, la facilidad de adherencia al esquema de las dosis, el costo del medicamento y la posibilidad de que interactúe con otros¹⁷.

Además de los antidepresivos, las alternativas de tratamiento a partir de hormonas han mostrado influencia en los síntomas distímicos. Específicamente se observó que la administración de dehidroepiandrosterona aliviaba los síntomas de anhedonia, falta de motivación y energía, preocupación, incapacidad para hacer frente a las dificultades, entumecimiento emocional y tristeza²⁸.

Tratamiento de la Anhedonia

El tratamiento de la anhedonia generalmente implica una combinación de enfoques farmacológicos y terapias psicológicas. Los antidepresivos, particularmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), son comúnmente utilizados para tratar los síntomas de la anhedonia. Estos medicamentos pueden ayudar a mejorar la función de los circuitos de recompensa del cerebro al aumentar la disponibilidad de neurotransmisores clave como la serotonina y la dopamina²¹. Además, se están investigando nuevos tratamientos farmacológicos que se dirigen específicamente a los sistemas de recompensa, como los moduladores de la dopamina y los antagonistas de los receptores de glutamato¹. Un estudio reciente destaca el uso de moduladores de la dopamina y antagonistas de los receptores de glutamato como tratamientos prometedores para la anhedonia¹³. Estos tratamientos están diseñados para mejorar la función de los circuitos de recompensa del cerebro y han mostrado resultados positivos en ensayos clínicos.

Las terapias psicológicas también juegan un papel crucial en el tratamiento de la anhedonia. La terapia cognitivo-conductual (TCC) es una de las intervenciones más efectivas y se centra en cambiar los patrones de pensamiento negativos y aumentar las actividades placenteras y gratificantes. La TCC puede ayudar

a los pacientes a reestructurar sus pensamientos y comportamientos para mejorar su capacidad de experimentar placer⁵. Además, la terapia de activación conductual, que se enfoca en aumentar la participación en actividades positivas y reducir el comportamiento de evitación, ha mostrado ser efectiva en el tratamiento de la anhedonia²¹. La terapia cognitivo-conductual sigue siendo una intervención efectiva, y estudios recientes han explorado la integración de la TCC con técnicas de mindfulness para mejorar los resultados en pacientes con anhedonia⁴. Esta combinación puede ayudar a los pacientes a desarrollar una mayor conciencia de sus experiencias placenteras y reducir el estrés.

Finalmente, intervenciones como el ejercicio físico y las técnicas de mindfulness también han demostrado beneficios en el tratamiento de la anhedonia. El ejercicio regular puede aumentar la liberación de endorfinas y mejorar la neuroplasticidad, lo que puede ayudar a restaurar la función de los circuitos de recompensa del cerebro¹. Las técnicas de mindfulness, que incluyen la meditación y la atención plena, pueden ayudar a los pacientes a desarrollar una mayor conciencia de sus experiencias placenteras y reducir el estrés, lo que puede mejorar los síntomas de la anhedonia⁵. Un estudio de 2021 encontró que el ejercicio regular puede aumentar la liberación de endorfinas y mejorar la neuroplasticidad, lo que puede ayudar a restaurar la función de los circuitos de recompensa del cerebro¹⁵.

REFERENCIAS

1. American Journal of Psychiatry. (2022). Toward a Better Understanding of the Mechanisms and Treatment of Anhedonia. *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220423>
2. Cacioppo, J. T., Hughes, M. E., Waite, L. J., Hawkley, L. C., & Thisted, R. A. (2018). Loneliness as a specific risk factor for depressive symptoms: cross-sectional and longitudinal analyses. *Psychology and Aging*, 33(2), 453.
3. Dimidjian, S., Barrera, M., Martell, C., Muñoz, R. F., & Lewinsohn, P. M. (2011). Los orígenes y el estado actual de los tratamientos de activación conductual para la depresión. *Annual Review of Clinical Psychology*, 7, 1-38. <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-clinpsy-032210-104535>
4. Dimidjian, S., et al. (2019). Mindfulness-based cognitive therapy for unipolar depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 87(4), 332-344. <https://doi.org/10.1037/ccp0000390>
5. Gorwood, P. (2008). Neurobiological mechanisms of anhedonia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(3), 291-299. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.3/pgorwood>
6. Hammen, C. (2017). Stress and depression. *Annual Review of Clinical Psychology*, 13, 293-319.
7. Harvard Health. (2023). Persistent Depressive Disorder (Dysthymia). Recuperado de https://www.health.harvard.edu/a_to_z/dysthymia-a-to-z
8. Hasler, G., Drevets, W. C., Manji, H. K., & Charney, D. S. (2018). Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology*, 43(10), 1765-1781.
9. Heim, C., Newport, D. J., Mletzko, T., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2019). The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 39(6), 693-710.
10. Höflich, A., Michenthaler, P., Kasper, S., & Lanzenberger, R. (2019). Circuit mechanisms of reward, anhedonia, and depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(2), 105-118. <https://academic.oup.com/ijnp/article/22/2/105/5098511>
11. Jiménez-Maldonado, M. E., Gallardo-Moreno, G. B., Villaseñor-Cabrera, T., & González-Garrido, A. A. (2013). La distimia en el contexto clínico. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 42(2), 212-218. http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0034-74502013000200008&script=sci_abstract&tlng=es
12. Klein, M. E., Buxbaum Grice, A., Sheth, S., Go, M., & Murrough, J. W. (2022). Pharmacological treatments for anhedonia. En *Anhedonia: Preclinical, Translational, and Clinical Integration* (pp. 467-489). Springer. https://link.springer.com/chapter/10.1007/7854_2022_357
13. Krystal, J. H., et al. (2020). Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *Cell*, 180(3), 586-610. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.01.021>
14. Meaney, M. J., & Szyf, M. (2019). Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(2), 103.
15. Meyer, J. D., et al. (2021). Exercise and neuroplasticity: A review of the literature. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 125, 77-89. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.02.013>
16. Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). El papel de la inflamación en la depresión: desde el imperativo evolutivo hasta el objetivo moderno del tratamiento. *Nature Reviews Immunology*, 16(1), 22-34. <https://www.nature.com/articles/nri.2015.5>
17. MSN. (2024). ¿Qué es Distimia y sus posibles síntomas, causas, riesgos y métodos de prevención? Recuperado de <https://www.msn.com/es-es/salud/enfermedad/Distimia/hp-Dysthymia?source=conditioncdx>
18. Nestler, E. J. (2020). Epigenetic mechanisms of depression. *JAMA Psychiatry*, 77(4), 454-456.
19. Njenga, C., Ramanuj, P. P., de Magalhães, F. J. C., & Pincus, H. A. (2024). Nuevos y emergentes tratamientos para el trastorno depresivo mayor. *BMJ*, 386, e073823. <https://www.bmj.com/content/386/bmj-2022-073823>
20. Pizzagalli, D. A. (2014). Depresión, estrés y anhedonia: hacia una síntesis y un modelo integrado. *Annual Review of Clinical Psychology*, 10, 393-423. <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185606>
21. Pizzagalli, D. A. (2018). Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model. *Annual Review of Clinical Psychology*, 14, 393-423.
22. Redalyc. (2013). La distimia en el contexto clínico. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 42(2), 212-218. Recuperado de <https://www.redalyc.org/pdf/806/80629187008.pdf>
23. Presa-García, M., García-Luque, A., Callol-Sánchez, L. L., Abril-García, A., & Muñoz-Lucas, M. A. (2023). Influencia de la anhedonia en la evolución clínica del trastorno depresivo. *Sanidad Militar*, 79(2), 4-15. <https://dx.doi.org/10.1016/j.sm.2023.02.001>

- org/10.4321/s1887-85712023000200004
24. Sandman, C. F., & Craske, M. G. (2021). Psychological Treatments for Anhedonia. In *Anhedonia: Preclinical, Translational, and Clinical Integration* (pp. 491-513). SpringerLink. https://link.springer.com/chapter/10.1007/7854_2021_291
25. Salagre, E., Grande, I., Solé, B., Sanchez-Moreno, J., & Vieta, E. (2018). Vortioxetina: una nueva alternativa en el trastorno depresivo mayor. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 11(1), 48-59. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1888989117300927>
26. Serretti A. Anhedonia y trastornos depresivos. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 31 de agosto de 2023; 21(3):401-409. <https://www.cpn.or.kr/journal/view.html?doi=10.9758/cpn.23.1086>
27. Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 157(10), 1552-1562. <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>
28. Verywell Mind. (2024). Anhedonia: What to Do When You Can't Experience Pleasure. <https://www.verywellmind.com/what-is-anhedonia-i-dont-feel-pleasure-5680269>
29. WebMD. (2024). Chronic Depression (Dysthymia): Symptoms, Treatments, and More. Recuperado de <https://www.webmd.com/depression/chronic-depression-dysthymia>
30. Whitton, A. E., Kumar, P., Treadway, M. T., Rutherford, A. V., Ironside, M. L., Foti, D., Fitzmaurice, G., Du, F., & Pizzagalli, D. A. (2023). Distinct profiles of anhedonia and reward processing and their prospective associations with quality of life among individuals with mood disorders. *Molecular Psychiatry*, 28, 5272-5281. <https://www.nature.com/articles/s41380-023-02165-1>
31. Winer, E. S., Nadorff, M. R., Ellis, T. E., Allen, J. G., Herrera, S., & Salem, T. (2014). La anhedonia predice la ideación suicida en una gran muestra de pacientes psiquiátricos hospitalizados. *Psychiatry Research*, 218(1-2), 124-128. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165178114002947?via%3Dihub>
32. Wray, N. R., Ripke, S., Mattheisen, M., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Abdellaoui, A., ... & Sullivan, P. F. (2018). Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature Genetics*, 50(5), 668-681. <https://www.nature.com/articles/s41588-018-0090-3>

ARTICULO DE REVISIÓN

Identidad transgénero, psicosis y salud mental en adolescentes. Una visión desde un hospital de la CDMX

Transgender identity, psychosis, and mental health in adolescents. A view from a Mexico City hospital.

Genis Mendoza Alma D.^{1,2}, Saurer Tizbe¹, García Ana Rosa¹, Zorrilla-Dosa J¹, Cavazos Josefa¹, Ariadna Salazar², Mejía Victor¹, Zavaleta-Ramírez Patricia¹, Lanzagorta Nuria³, Callejas Adriana¹, Sosa Fernanda³, Glanh David⁴, Sarmiento Emmanuel¹, Nicolini S. Humberto^{2,3*}

Resumen

La identidad Transgénero en la CDMX ha sido pionera en América Latina en el reconocimiento de los derechos de las personas transgénero, al igual que en la accesibilidad en la atención de la Salud Mental. Sin embargo, poco sabemos sobre lo que los adolescentes enfrentan al tratar de recibir atención y el reconocimiento de su género. Recientemente en una cohorte perteneciente a un estudio sobre la Arquitectura Genética de la Psicosis de Inicio temprano (EPIMEX), en el Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro (HPIJNN) donde encontramos un número significativamente alto de adolescentes que se autodenominaron como transgénero, observación que abrió esta revisión. Reflejando las dificultades y circunstancias que los adolescentes llegan a pasar en la búsqueda de su identidad y la atención de una enfermedad mental en comorbilidad.

Palabras clave: Transgénero, Psicosis, Salud Mental, adolescentes, México

Abstract

Transgender identity in Mexico City has been a pioneer in Latin America in the recognition of the rights of transgender people, as well as in the accessibility of mental health care. However, little is known about what adolescents face when trying to receive care and recognition of their gender. Recently, in a cohort belonging to a study on the Genetic Architecture of Early-Onset Psychosis (EPIMEX) at the Dr. Juan N. Navarro Children's Psychiatric Hospital (HPIJNN), we found a significantly high number of adolescents who self-identified as transgender, an observation that prompted this review. This reflects the difficulties and circumstances that adolescents may face in their search for their identity and in the care of a comorbid mental illness.

Keywords: Transgender, Psychosis, Mental Health, Adolescents, Mexico

1. Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro, CONASAMA, Secretaría de Salud, México

2. Laboratorio de Genómica de las Enfermedades Psiquiátricas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Secretaría de Salud, México.

3. Grupo Médico Carracci, Departamento de Investigación Clínica; Mexico City 03740; México

4. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences; Boston Children's Hospital; Boston; MA 02115; USA.

Autor de correspondencia:
Dr. José Humberto Nicolini-Sánchez
Laboratorio de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Medicina Genómica.
hnicolini@inmegen.gob.mx

INTRODUCCIÓN

Explorar las identidades transgénero y la psicosis es una tarea compleja que requiere una cuidadosa consideración de los desafíos diagnósticos, las condiciones coexistentes y la importancia de una atención interdisciplinaria informada y competente ⁽¹⁾.

La definición de identidad de género se refiere al malestar psicológico y físico resultante de una discrepancia entre la identidad de género de una persona y el sexo biológico asignado al nacer. Es crucial distinguir entre el trastorno de identidad de género y la identidad transgénero; mientras que la identidad de género implica malestar, ser transgénero no lo implica, por lo que no es inherente a ningún trastorno psicológico. Incluso, la Asociación Americana de Psiquiatría enfatiza que la identidad transgénero no se debe considerar como una forma de psicopatología ⁽²⁾.

Existen datos de que las personas transgénero suelen enfrentar un mayor riesgo de padecer problemas de salud mental, como ansiedad, depresión y tendencias suicidas. Estos problemas pueden verse exacerbados por la coexistencia con enfermedades mentales graves como la esquizofrenia.

Las investigaciones indican que las personas transgénero no conformes con su género pueden tener mayor prevalencia de trastornos psicóticos en comparación con sus contrapartes cisgénero. Un estudio publicado en *Psychiatry Research* ⁽¹⁾, sugiere que esta disparidad puede deberse a un diagnóstico erróneo debido al sesgo clínico. Además, un estudio realizado en Irlanda encontró que el 5% de las personas transgénero (de hombre a mujer) tenían esquizofrenia comórbida ⁽¹⁾. Sin embargo, es importante distinguir entre las personas transgénero y los síntomas que surgen durante episodios psicóticos agudos ⁽²⁾. Hay casos documentados de personas que presentan variaciones de identidad de género exclusivamente durante episodios psicóticos, como el trastorno esquizoafectivo ^(1,3,4). Esto subraya la necesidad de realizar evaluaciones diagnósticas integrales para diferenciar entre las personas transgénero y los delirios transitorios relacionados con el género asociados con la psicosis.

Los profesionales de la salud deben estar capacitados para reconocer y respetar la diversidad de género, garantizando que los prejuicios personales no influyan en los procesos de diagnóstico y tratamiento ⁽⁵⁾. Este enfoque no solo facilita un diagnóstico preciso, sino que también genera confianza y mejora los resultados del tratamiento para las personas transgénero que experimentan psicosis u otro trastorno mental ⁽¹⁾.

Recientemente, en un estudio sobre Psicosis de Inicio Temprano (EPIMEX) en adolescentes de 12 a 21 años, realizado en el Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro de la Ciudad de México, en colaboración con el Boston Children's Hospital, identificamos

varios adolescentes con psicosis de inicio temprano transgénero, algunos incluso recibiendo tratamiento hormonal de reasignación (TRH) temprano.

METODOLOGÍA

Población de estudio

Dieciséis adolescentes fueron reclutados como parte del proyecto EPIMEX (Arquitectura Genética de la Psicosis de Inicio Temprano en México) en el Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro, con número de dictamen (n.º II3/07/1021) del Comité de Ética del Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro. Tras la firma del consentimiento informado y el asentimiento de los adolescentes y sus padres, fueron evaluados por un profesional de la salud mental mediante entrevistas estandarizadas. A todos los participantes se les aplicó la Entrevista Clínica Estructurada para Diagnósticos DSM-V (SCID-V), con módulos adicionales de la Entrevista Diagnóstica Psiquiátrica (trastornos afectivos y esquizofrenia) para niños y adolescentes (K-SADS) para menores de 18 años.

Se recopilaron los antecedentes médicos y demográficos de los participantes, incluyendo el índice de masa corporal (IMC) para evaluar el desarrollo físico y la velocidad máxima de crecimiento. El funcionamiento y el rol social se evaluaron utilizando escalas desarrolladas específicamente para adolescentes, como la Escala de Calificación Psiquiátrica Breve (BPRS) y el desarrollo puberal.

RESULTADOS

El proyecto Epimex ha reclutado hasta hoy aproximadamente 2400 muestras de sujetos con psicosis de inicio temprano, algunos familiares y sujetos no emparentados, todos de la zona metropolitana de la CDMX. El objetivo de esta cohorte es obtener variantes genómicas relacionadas con la psicosis de inicio temprano, además de obtener datos mecanográficos y escalas neurocognitivas y determinantes ambientales desde al momento de reclutarlos. Durante las evaluaciones de estos sujetos, hemos documentado 16 adolescentes que se identificaron como transgénero, 0.6%.

Tabla 1. Datos sociodemográficos de los adolescentes participantes

Edad: 15 a 21 años	
Ocupación	
Estudiante secundaria	63.6%
Estudiante bachillerato	27.2%
Estudiante Universidad	14.2%
Sexo y Género	
Trans de mujer a hombre	72.7%
Trans de hombre a mujer	27.2%
Diagnóstico en comorbilidad	
Depresión mayor	63.6%
Ansiedad Generalizada	18.1%
TDAH	18.1%
Abuso escolar	63.6%
Abuso sexual	14.2%
Intente de suicidio	18.1%

Los adolescentes que participaron en el presente estudio tuvieron una edad entre 15 y 21 años, todos son estudiantes de secundaria, preparatoria y universidad. La mayoría de los adolescentes nacieron con sexo femenino y se identificaron como hombres. Con respecto a sus diagnósticos en comorbilidad, la mayoría presentan depresión mayor o ansiedad, además de que han sido abusados en sus escuelas y algunos sexualmente, además de que algunos han intentado quitarse la vida.

DISCUSIÓN

La incidencia y prevalencia de las personas transgénero es poco conocida en la mayor parte de los países. Se han reportado datos de una enorme variabilidad que oscilan entre 1:100.000 a 1:24,000 para transgénero varones y de 1:400.000 a 1:100.000 para transgénero mujeres ⁽⁶⁾. Aunque, estos datos generalmente solo son de personas que acuden a solicitar algún tipo de servicio médico o legal, y que se marginan por razones de prejuicio e ignorancia ^(7, 3, 4).

En México no hay datos de prevalencia ni de incidencia, los datos más recientes son de la Encuesta Nacional sobre Diversidad Sexual y de Género, publicada en el 2024 por el INEGI, en donde se evaluaron personas

no binarias a diferentes edades. Con respecto a la edad adolescente, se documentó que durante la infancia, las personas no binarias a menudo se sentían diferentes debido a sus gustos e intereses (45.5%), modales y comportamiento (41.5%). La mitad de las personas no binarias (50.3%) fueron insultadas, burladas o se les dijeron cosas ofensivas, y más de un tercio (38.7%) fueron rechazadas o excluidas de actividades sociales⁽⁷⁾.

En nuestra corte se observó que el 0.66% de los adolescentes evaluados se identifican como transgénero, sin embargo, a pesar de que 16 adolescentes de 2400, parecieran tener una incidencia alta, el porcentaje no se acerca a la media nacional (37.8%), reportada en la encuesta ENDISEG 2021 en personas de 15 a 19 años ⁽⁷⁾, en donde también indican que la mayoría de las personas (86.3%) sabían que eran no binarias antes de los 17 años, datos consistentes con los encontrados en nuestra muestra, el promedio de edad en nuestra cohorte es de 18 años. Sin embargo, es necesario hacer mención que el 37.8% pertenece a personas no binarias, de la ENDISEG 2021 en adolescentes de 15-19 y de estos, no sabemos qué porcentaje se asumen como personas transgénero. El hallazgo en estos adolescentes transgénero es que la mayoría son adolescentes en transición a hombres (72.7%), y varios de estos, incluso, ya están con tratamiento hormonal. El porcentaje de LGBT a nivel mundial es de 17% ⁽²⁾, mucho más bajo de lo que se reporta en México por la ENDISEG 2021, porcentajes probablemente elevados por la apertura mediática, o moda. Sin embargo, es importante señalar que los tratamientos hormonales podrían alterar su desarrollo físico y neurodesarrollo dado que su cerebro no ha alcanzado su madurez, tanto para tomar esas decisiones como en su desarrollo psicosocial y salud mental a largo plazo, por lo que no sabemos que consecuencias pueda haber a futuro.

Se sabe que las personas transgénero enfrentan múltiples factores de estrés relacionados con su orientación sexual e identidad de género. Además de que la mayoría de las personas no binarias reportan haber experimentado múltiples problemas de salud mental durante el último año, incluyendo estrés (74%), insomnio (63,7%), ansiedad (65,9%) y cambios en los hábitos alimenticios o en el peso (64,5%) y conducta suicida a lo largo de su vida⁽⁷⁾. Los resultados obtenidos en nuestra cohorte son similares a los reportados en cuanto a sus problemas de salud mental, sin embargo, es de llamar la atención con respecto al abuso escolar que la mayoría reportó. Es necesario tener estrategias para la atención oportuna e integral de las personas transgénero que cursan también con un trastorno psiquiátrico, como lo están haciendo en Ontario, Canadá ⁽⁸⁾ para ayudar a nuestra población doblemente vulnerable ⁽⁹⁾.

CONCLUSIONES

La interacción entre la psicosis y las identidades

transgénero presenta complejos desafíos diagnósticos y terapéuticos. Los profesionales clínicos deben abordar estas complejidades con sensibilidad, garantizando que las personas transgénero reciban diagnósticos precisos y una atención de salud mental adecuada y afirmativa.

Es necesario realizar más estadísticas dirigidas a personas transgénero en México.

REFERENCIAS

1. Barr SM, Roberts D, Thakkar KN. Psychosis in transgender and gender non-conforming individuals: A review of the literature and a call for more research. *Psychiatry Res.* 2021 Dec;306:114272. doi: 10.1016/j.psychres.2021.114272. Epub 2021 Nov 6. PMID: 34808496.
2. Hanna B, Desai R, Parekh T, Guirguis E, Kumar G, Sachdeva R. Psychiatric disorders in the U.S. transgender population. *Ann Epidemiol.* 2019 Nov;39:1-7.e1. doi: 10.1016/j.annepidem.2019.09.009. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31679894.
3. Termorshuizen F, de Vries ALC, Wiepjes CM, Selten JP. The risk of psychosis for transgender individuals: a Dutch national cohort study. *Psychol Med.* 2023 Dec;53(16):7923-7932. doi: 10.1017/S0033291723002088. Epub 2023 Aug 4. PMID: 37539460; PMCID: PMC10755224.
4. Ansari MI, Sperry SD, Leontieva L, Megna JL. Psychological Testing in a Complex Case: Psychosis in Co-occurring PTSD, Gender Dysphoria, and Bipolar Disorder. *Cureus.* 2023 Nov 29;15(11):e49626. doi: 10.7759/cureus.49626. PMID: 38161909; PMCID: PMC10755637.
5. Ribeiro A, Trevizol AP, Bosso RA, Gianna MC, Vieira DL, Bernardini VB, Brietzke E, Ribeiro M, Fidalgo TM. The Interactions Between Vulnerabilities for HIV and Syphilis among Cisgender and Transgender People Who Use Drugs. *Arch Sex Behav.* 2023 Feb;52(2):733-740. doi: 10.1007/s10508-022-02460-y. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36369415.
6. Salin-pascual Rafael J. Aportaciones para la comprensión de las personas transexuales. *Revista Mexicana de Neurociencias.* 2007 8(6), 575-587.
7. Miguel A. Fuentes Carreño. PERSONAS NO BINARIAS EN MÉXICO. Resultados de la Encuesta Nacional sobre Diversidad Sexual y de Género 2021. INEGI. 2024
8. Barker LC, Vigod SN, Hussain Z, France J, Rodriguez A, Lubotzky-Gete S, Berkhout S, Dmytryshyn R, Dunn S, Gupta R, Hosseiny F, Sirotich F, Soklaridis S, Voineskos A, Zaheer J. Sexual health experiences of women and non-binary people with early psychosis: qualitative study. *BJPsych Open.* 2023 Aug 8;9(5):e146. doi: 10.1192/bjo.2023.518. PMID: 37551106; PMCID: PMC10594085.
9. Ceccolini CJ, Green JB, Friedman-Yakoobian MS. Gender-affirming care in the assessment and treatment of psychosis risk: Considering minority stress in current practice and future research. *Early Interv Psychiatry.* 2024 Mar;18(3):207-216. doi: 10.1111/eip.13456. Epub 2023 Jul 18. PMID: 37463844.

Revista Mexicana de

PSIQUIATRÍA y Salud Mental

Normas Editoriales

Publisher Guidelines

La Revista Mexicana de Psiquiatría y de Salud Mental es el Órgano Oficial de divulgación de la Academia Mexicana de Psiquiatría y de Salud Mental (AMPSM). Sus espacios están abiertos a los académicos, así como a todo miembro de la comunidad médica que manifieste interés por utilizar este foro para divulgar sus trabajos.

La Revista Mexicana de Psiquiatría y de Salud Mental se publica con periodicidad bimestral (seis números por año y suplementos). Todos los trabajos enviados para su publicación deberán apegarse estrictamente a las normas y formatos que se describen abajo, y serán sujetos a revisión por expertos pares y por Editores para dictaminar su aceptación.

El propósito principal de la Revista Mexicana de Psiquiatría y de Salud Mental es publicar trabajos originales del amplio campo de la medicina, así como proporcionar información actualizada y relevante para el área de la salud.

Lea cuidadosamente las instrucciones y apéguese a éstas lo que condicionará el envío a revisión.

Con este propósito la Revista Mexicana de Psiquiatría y de Salud Mental considerará contribuciones en las siguientes secciones:

- Editoriales
- Artículos Originales
- Simposios presentados en sesiones ordinarias de la AMPSM
- Artículos de Revisión
- Comunicaciones Breves
- Cartas al Editor

EDITORIALES

La participación en esta sección será por invitación expresa de los Editores y estará dedicada al análisis y la reflexión sobre los problemas de salud de la población, los distintos enfoques preventivos y terapéuticos, así como los avances logrados en el campo de la investigación biomédica. La extensión sugerida es de 1500 a 2000 palabras.

ARTÍCULOS ORIGINALES

Los artículos originales son aquellos que hacen aportación al conocimiento vigente o innovación

deberán contener en la página frontal, el título conciso (15 palabras) e informativo del trabajo; nombre y apellido(s) completos de cada autor sin abreviaturas; los departamentos institucionales en los cuales se realizó el trabajo, nombre y dirección actual y correo electrónico del autor responsable de la correspondencia; en su caso, mencionar las fuentes del financiamiento de la investigación; y un título corto menor de 40 caracteres (contando espacios y letras). Se sugiere consultar la página de los Requisitos Uniformes para los Manuscritos

Enviados a Revistas Biomédicas (www.icmje.org) para mayor información sobre la preparación de los manuscritos: Comité Internacional de Editores de revistas Biomédicas (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html>).

El documento escrito no deberá exceder de 3000 palabras y debe apegarse a las instrucciones a los autores.

Resumen estructurado en español

Que contenga: a) antecedentes y objetivos, b) Métodos, c) Resultados y d) Conclusiones. No más de 200 palabras. Al final se anotarán 3 a 5 palabras clave, para facilitar la inclusión en índices internacionales. Se recomienda emplear los términos del Medical Subject Headings del Index Medicus o Medline.

Resumen en inglés

Será escrito en un máximo de 200 palabras con las mismas características que el resumen en español. Se iniciará con una versión del título del trabajo en el idioma inglés. También se señalarán de 3 a 5 palabras clave (keywords). Se sugiere que este párrafo sea revisado por un traductor experimentado en textos médicos a fin de garantizar la calidad del mismo.

Introducción

Deberá incluir los antecedentes directos, el planteamiento del problema y el propósito del estudio en una redacción concisa debidamente sustentada en la bibliografía.

Métodos

Se señalarán diseño, selección de la muestra, sujetos estudios, los técnicas empleados con las referencias pertinentes, en tal forma que la lectura de este capítulo permita a otros investigadores, reproducir o realizar estudios similares. Los métodos estadísticos empleados deberán señalarse claramente con la referencia correspondiente.

Resultados

En esta sección se deberá describir los resultados relacionados con el objetivo del trabajo, acompañados de las figuras o tablas estrictamente necesarias y que amplíen la importancia vertida en el texto.

Discusión

Deberá analizar las similitudes o discrepancias de sus resultados obtenidos con otros descritos en la literatura médica basados en los objetivos e hipótesis planteadas.

Al finalizar deberá señalar las limitantes identificadas del estudio y las perspectivas a futuro que plantean sus resultados y deberán incluir sección breve de conclusiones.

Agradecimientos

En esta sección se describirán los agradecimientos a personas e instituciones estrictamente necesarias, así como los financiamientos utilizados.

Referencias

Se presentarán de acuerdo con los Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas (Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas y sistema Vancouver): <http://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html>

Las referencias se indicarán con números arábigos en forma consecutiva y en el orden en que aparecen acotadas por primera vez dentro del texto. Se referirán en el texto, tablas y pies de figura con los números arábigos correspondientes cuando lo requiera el caso.

En las citas con múltiples autores (más de 6 autores), se deberá incluir únicamente los 6 primeros autores del trabajo, seguido de et al; después del 6o autor. En el caso de 6 ó menos autores, se incluirá en la cita a todos ellos. http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Los artículos publicados en revistas periódicas deberán aparecer en el formato siguiente:

Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med.* 2004(10); 351:987-97.

Las referencias a libros deberán incluir el nombre completo de la editorial así como la ciudad y país de la publicación y el año en que se publicó, de acuerdo al siguiente modelo:

Aréchiga H, Somolinos J. Contribuciones mexicanas a la medicina moderna. México, D.F: Fondo de Cultura Económica. 1994.

Las referencias a capítulos en libros deberán aparecer de la siguiente forma: Pasternak RC, Braunwald E. Acute myocardial infarction. En: Isselbacher KJ, Braunwald

E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 12a. Ed. New York: McGraw-Hill Inc., 1994., pp.1066-1077.

Tablas (máximo 3)

Deberán presentarse máximo tres tablas a doble espacio, numerados en forma consecutiva con caracteres arábigos en el orden citado dentro del texto, con los títulos en la parte superior y el significado de las abreviaturas, así como las notas explicativas al pie. Deberán estar en español. Se incluirán en hoja aparte después de la sección de referencias.

Figuras (máximo 3, pudiendo ser a color)

Calidad: Las figuras, trazados y dibujos deben ser generados con programas de gráficos de alta resolución (JPG, TIFF, EPS, Word e Illustrator).

Los pies de figura se escribirán a doble espacio. El pie contendrá la información necesaria deberá estar en español para interpretar correctamente la figura sin recurrir al texto. Toda la iconografía debe ser original. En caso contrario, se debe citar la referencia del origen y el autor deberá obtener el permiso previo de la editorial respectiva para su publicación en la Revista Mexicana de Psiquiatría y de Salud Mental. En las figuras no se repetirán datos ya descritos en el texto.

Las fotografías de objetos incluirán una regla para calibrar las medidas de referencia. En las microfotografías deberá aparecer la ampliación microscópica o una barra de micras de referencia. En el caso de corresponder a pacientes, no deben aparecer el nombre, la cara y los datos personales del paciente tanto en las fotografías como en las figuras.

SIMPOSIOS

Se publicarán únicamente los simposios presentados en las sesiones de la Academia Mexicana de Psiquiatría y Salud Mental. Serán enviados a la Academia por el Coordinador, quien se responsabilizará de la calidad, presentación de los manuscritos y de su secuencia y estructura, incluyendo un resumen general en español y en inglés, en formato libre y que no excedan de 200 palabras. El documento escrito no deberá exceder de 5000 palabras y debe apegarse a las instrucciones a los autores.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Será sobre un tema de actualidad y relevancia médica escrito por expertos, que aporte experiencias propias del Autor y su grupo de trabajo, defina y clarifique un problema de salud; Haga aportaciones útiles, resalte la perspectiva en el campo del conocimiento y realice propuestas relevantes sobre el tema. El autor principal o el correspondiente deberá ser una autoridad en el área que se revisa y deberá anexar una lista bibliográfica de sus contribuciones en el tópico. Las secciones y subtítulos serán de acuerdo con el criterio del autor. La extensión máxima del texto será de 3,500 palabras. Se deberá incluir un resumen en español y otro en inglés. (Máximo 200 palabras para cada uno), en formato libre y las ilustraciones deberán ser las estrictamente necesarias, podrá contener 2 tablas y 2 figuras como

máximos; la bibliografía deberá ser suficiente y adecuada y en la forma antes descrita. Se recomienda que el número sea entre 40 y 60 citas para este tipo de artículos con una antigüedad no mayor de 5 años para el 75% de ellas.

CARTAS AL EDITOR

Tendrán una extensión de 250 palabras como máximo incluyendo referencias bibliográficas (máximo 5). En caso de contar con un comentario o replica por parte de un autor mencionado en la Carta al Editor, los Editores lo publicarán simultáneamente.

COMUNICACIONES BREVES

Los artículos a publicar en Comunicaciones Breves serán trabajos del amplio campo de la medicina y la salud, inéditos originales producto de conocimientos u observaciones propias del autor o serie de casos clínicos, así como aportaciones de interés para la AMPSM. Se sugiere consultar la página de los Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas (www.icmje.org) para mayor información sobre la preparación de los manuscritos: Comité Internacional de Editores de revistas Biomédicas (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html>). El documento escrito no deberá exceder de 2000 palabras y debe apegarse a las instrucciones a los autores.

Se reciben artículos en tres categorías:

1. Investigación
2. Revisión bibliográfica
3. Reportes de casos

PRESENTACIÓN DEL MANUSCRITO

Los trabajos enviados deberán acompañarse de una carta firmada por todos los autores del trabajo, en la que se haga constar que éste no ha sido publicado con anterioridad, ni se ha enviado simultáneamente a otra revista, que no existe conflicto de intereses y en caso de ser aceptada ceden los derechos de autor a la Revista Mexicana de Psiquiatría y de Salud Mental. Los trabajos se aceptarán para su publicación, después de una revisión por pares y por los Editores de la Revista. Las opiniones contenidas en el artículo, son responsabilidad de los autores. Todos los artículos enviados a revisión deberán incluir sin excepción página frontal, el texto completo, tablas y figuras. Los textos deberán estar en Word. En la hoja frontal deberá aparecer el título del trabajo, los nombres de los autores, su institución de adscripción sin incluir el nombramiento institucional ni los grados académicos, la dirección de correo electrónico del autor correspondiente, además de un título corto de no más de 40 caracteres. Deberán estar escritos correctamente en lengua española (castellano). El texto deberá estar escrito, a doble espacio, y comenzando en página nueva cada una de las secciones: página frontal, los resúmenes en español y en inglés con sus palabras clave, el texto, los agradecimientos y las referencias los

cuadros y pies de figuras serán en hojas por separado.

Se numerarán las páginas en forma consecutiva comenzando con la página frontal, y se colocará el número en el extremo superior derecho de cada página.

Ningún trabajo será aceptado para su revisión editorial si no cumple con las normas señaladas.

Enviar propuesta de artículo a Dr. Rafael J. Salín-Pascual o Dr. Humberto Nicolini-Sánchez a los correos: rafasalinpas@gmail.com o hnicolini@inmegen.gob.mx

El artículo será enviado a dos revisores afines a la temática, pidiéndose, revise en un periodo no menor a tres semanas.

Una carta de los editores, con la respuesta de los revisores anónima, será enviada a los autores. Si es aceptado con modificaciones, estas deberán de ser agregadas marcándolas con un subrayado rojo.

En caso de que los autores no estén de acuerdo con los comentarios, se puede discutir las razones científicas del desacuerdo.

Todo material aceptado para publicación en la Revista Mexicana de Psiquiatría será propiedad de la revista por lo que la reproducción total o parcial deberá ser autorizada por la revista.

Revista Mexicana de

PSIQUIATRÍA y Salud Mental

MESA DIRECTIVA AMPSM 2023-2026

PRESIDENTE

Dr. José Humberto Nicolini-Sánchez

SECRETARIA

Dra. Xóchitl Duarte

TESORERA

Dra. Yolanda Armendariz

PRESIDENTE VITALICIO

Dr. Rafael J. Salin-Pascual

ACADÉMICOS

Dra. Edith Guerrero

Dra. Martha Camargo Calderón

Dr. Rodolfo Caballero Domínguez

Dr. Francisco Paredes

Dra. Soledad Ruiz Canaan

Dr. Francisco Ramirez

Dra. Adriana Centeno

Dr. Mario Mendoza

Dr. Rubén De Jesús Peña

Dr. Arsenio Rosado Franco

Dr. Salvador González



ÓRGANO DE DIVULGACIÓN DE LA



AMPSM

Academia Mexicana de Psiquiatría y Salud Mental A.C.