



2

Perspectiva de género y problemas de salud relacionados con los medicamentos

Montserrat Rodríguez Reyes



Montserrat Rodríguez Reyes

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Servicio de Farmacia. Hospital Clínic de Barcelona.

Índice

1. Introducción
2. Diferencias biológicas entre hombres y mujeres que condicionan la farmacocinética y la farmacodinamia
3. Diferencias en la farmacocinética
4. Diferencias en la farmacodinamia
5. Implicaciones clínicas
6. Influencia del género en la terapia farmacológica
7. Bibliografía

1. Introducción

Durante muchos años, el enfoque de la investigación y la práctica médica respecto a las mujeres se denominó “medicina del bikini”, porque se consideraba que lo único que diferenciaba a las mujeres de los hombres eran aquellas partes del cuerpo que podían cubrirse con esta prenda de baño¹.

Además, por un principio de seguridad, se excluyeron a las mujeres en edad fértil de los ensayos clínicos, convirtiendo la fisiología masculina en el referente de la especie para el desarrollo de nuevos fármacos. En la misma línea, el desarrollo preclínico en animales también ha priorizado el sexo masculino con el argumento de que las fluctuaciones hormonales asociadas al ciclo menstrual pueden ser factores confusores en la investigación¹.

Quizás como resultado de esta falta de consideración del sexo en la investigación, un informe del Gobierno de Estados Unidos encontró que ocho de los diez medicamentos retirados del mercado entre 1997 y 2000 causaron más efectos adversos en mujeres que en hombres².

También existen alertas de seguridad dirigidas al sexo femenino, como, por ejemplo, la nota publicada por la Food and Drug Administration (FDA) en 2013 sobre el riesgo incrementado de somnolencia diurna tras el uso de zolpidem en mujeres, que aconsejaba utilizar una dosis menor en este grupo³.

Sin embargo, la mayoría de alertas destinadas a la mujer se centran en el potencial teratogénico del medicamento en cuestión o bien en los efectos adversos de medicamentos que consume mayoritariamente el sexo femenino, como son los anticonceptivos⁴.

La mayor prevalencia de efectos adversos en el sexo femenino se ha podido confirmar en muchos otros estudios. Por ejemplo, un estudio, que incluyó 500.000 pacientes durante un periodo de 15 años, observó que las mujeres tenían entre un 43 y un 69% más de probabilidad de sufrir una reacción adversa a 48 medicamentos diferentes, de diversos grupos terapéuticos, respecto a los hombres⁵.

Pero el sexo del paciente no solo influye en la respuesta a la farmacoterapia, también condiciona el acceso al sistema sanitario y la obtención de un diagnóstico.

Esto es debido principalmente a dos factores: que ciertas enfermedades son más frecuentes en uno de los sexos, lo que puede llevar a una mayor atención y precisión en el diagnóstico para ese grupo específico (por ejemplo, el lupus se diagnostica con mayor facilidad en las mujeres por su mayor prevalencia en este género); y a que algunas enfermedades pueden manifestarse de manera diferente según el sexo, con las mujeres experimentando síntomas menos típicos que, a menudo, resultan en diagnósticos tardíos o

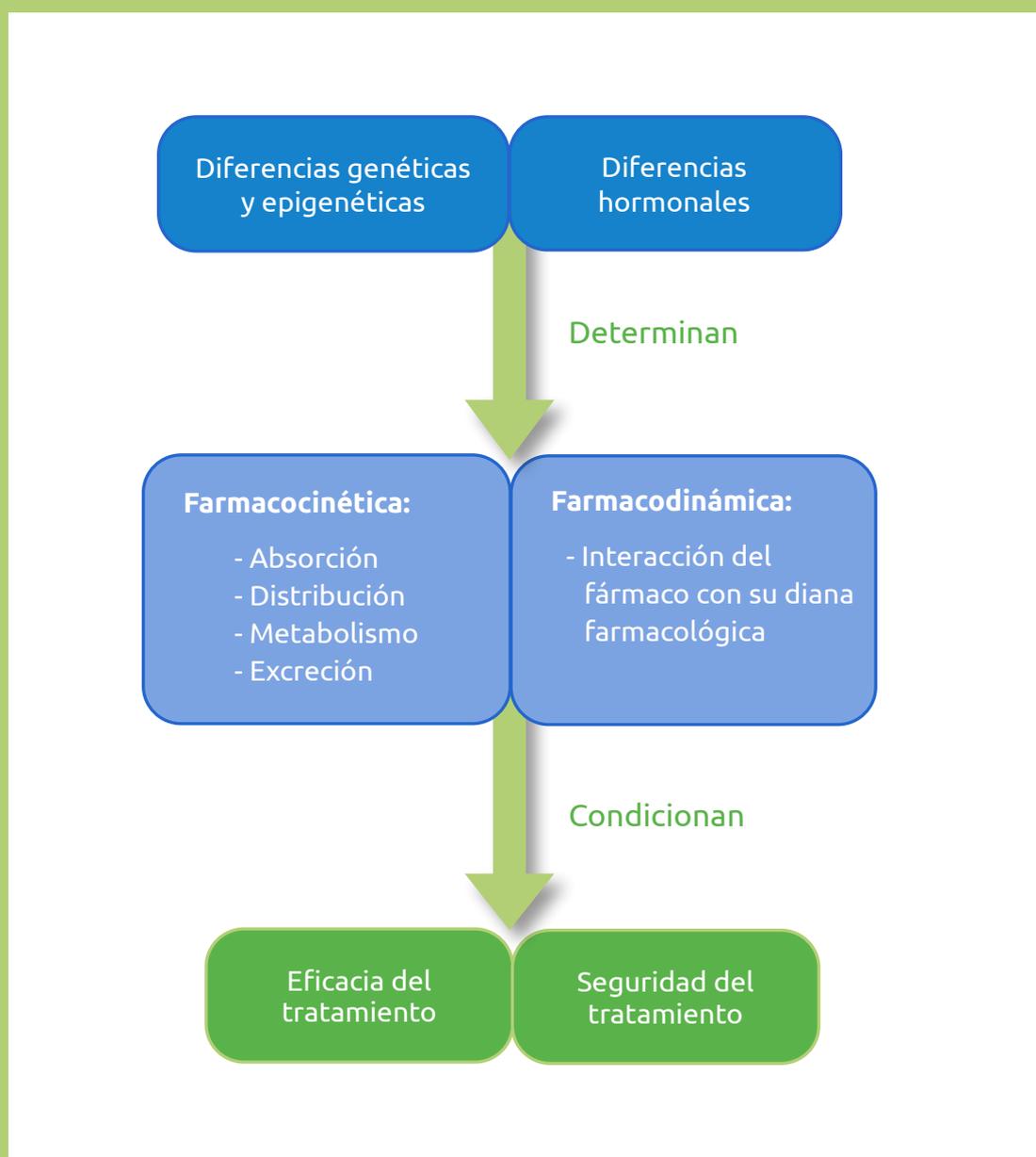
incorrectos (por ejemplo, las mujeres pueden experimentar síntomas atípicos de infarto de miocardio, como náuseas o fatiga)⁶.

En la era de la medicina personalizada y de precisión, se debería tener en mayor consideración las diferencias de género, ya que condicionan la respuesta a los fármacos y su toxicidad. En este capítulo, se revisan los factores biológicos que diferencian a hombres y mujeres, la influencia que estos tienen en la farmacocinética y la farmacodinamia y las implicaciones clínicas que suponen (Figura 1). Asimismo, se revisan brevemente los factores no biológicos que intervienen en la respuesta a los fármacos, como son los determinantes socioculturales.

F01

Figura 1.

Las diferencias biológicas entre sexos determinan la farmacocinética y la farmacodinámica, y estas a su vez condicionan la eficacia y la seguridad del tratamiento.



2. Diferencias biológicas entre hombres y mujeres que condicionan la farmacocinética y la farmacodinamia

Se han descrito una serie de factores biológicos que son característicos de cada sexo, que pueden ser responsables en gran medida de las diferencias en cuanto a la farmacocinética y la farmacodinamia entre hombres y mujeres. Estas diferencias, a su vez, afectarán al efecto terapéutico y la toxicidad de los medicamentos.

Diferencias genéticas y epigenéticas

Las mujeres tienen dos cromosomas X (XX) y los hombres tienen un cromosoma X y un Y (XY). Por lo tanto, el cromosoma Y solo está presente en el sexo masculino y se ha documentado que contiene algunos genes ausentes en la mujer y otros genes que, aunque son homólogos a los que se encuentran en el cromosoma X, se expresan de forma diferente⁷.

En las mujeres, se produce de forma natural un proceso llamado inactivación del cromosoma X. Consiste en que uno de los dos cromosomas X es inactivado durante el desarrollo embrionario para evitar que el sexo femenino tenga el doble de productos génicos del cromosoma X que el sexo masculino. Sin embargo, se conoce que hasta un 30% de los genes del cromosoma X escapan a la inactivación y, en consecuencia, las mujeres presentan una mayor expresión de estos genes⁸.

El ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial, a diferencia del ADN nuclear, se hereda siempre de la madre, debido a que, durante la fecundación, el gameto que aporta las mitocondrias es el óvulo. Si el ADN mitocondrial contiene mutaciones perjudiciales para el sexo femenino, puede reducir la esperanza de vida de la mujer y su probabilidad de tener descendencia, por ello las mutaciones perjudiciales para la mujer son menos prevalentes. En cambio, las mutaciones perjudicia-

les para el hombre no afectan a la mujer, y esta las transmitirá a la descendencia. Este fenómeno se conoce como la “maldición de la madre”⁸.

Las modificaciones epigenéticas consisten en cambios en las histonas que acompañan al ADN y la metilación del propio ADN. Aunque no alteran la secuencia de nucleótidos del ADN, afectan a la expresión génica y se pueden heredar. Se conoce que parte de estas modificaciones también son diferentes según el sexo⁸.

Un estudio de 131 concentraciones de metabolitos séricos (incluyendo aminoácidos, fosfatidilcolinas y azúcares, entre otros) en más de 3.300 individuos reveló diferencias significativas entre hombres y mujeres para 102 de estos metabolitos, y pudieron relacionar estas diferencias con los genomas de cada sexo⁹.

Todas estas diferencias en la expresión genética entre hombres y mujeres influyen en que tanto la morfología (Tabla 1)¹⁰ como la fisiología de ambos sean diferentes y, por ende, la farmacocinética y farmacodinamia también lo son.

Diferencias hormonales

La testosterona es la principal hormona sexual masculina, y el estradiol y la progesterona son las femeninas. Estas hormonas con-

dicionan la composición corporal, dotando al hombre de mayor masa magra, pero con menor masa grasa respecto a la mujer, también pueden intervenir en la expresión de enzimas metabolizadoras de fármacos e incluso en el aclaramiento renal¹¹.

Diferencias durante el embarazo

En el embarazo, también se producen cambios hormonales que pueden alterar los procesos farmacocinéticos, y además se suman el líquido amniótico y el feto como compartimientos adicionales, lo que aumenta el volumen de distribución aparente de determinados fármacos¹².

Durante el embarazo, el gasto cardíaco aumenta y la tasa de filtración glomerular se incrementa un 50% hasta dos meses tras el parto. Esto hace que aumente el aclaramiento de los fármacos que se excretan inalterados en orina, como la heparina. Por otro lado, se observa un aumento de la actividad de algunas enzimas hepáticas, como por ejemplo el CYP2D6, lo que resulta en un mayor metabolismo de algunos fármacos y un descenso de sus concentraciones respecto a mujeres no embarazadas, como ocurre con el metoprolol. También hay que tener en cuenta que tanto el feto como la placenta tienen capacidad de metabolizar fármacos, por lo que participan en los cambios farmacocinéticos que acontecen durante el embarazo¹³.



Parámetro	Hombre adulto	Mujer adulta
Peso corporal (kg)	78	68
Altura (cm)	176	162
Superficie corporal (m ²)	1,8	1,6
Agua corporal total (L)	42,0	29,0
Agua extracelular (L)	18,2	11,6
Agua intracelular (L)	23,8	17,4

Tabla 1.

Diferencias anatómicas entre hombres y mujeres.

3. Diferencias en la farmacocinética

Absorción

La motilidad gastrointestinal se ve afectada por las hormonas sexuales, haciendo que sea más lenta en las mujeres². El mayor tiempo de vaciado gástrico e intestinal en las mujeres sugiere que deberían esperar más tiempo después de comer para tomar aquellos medicamentos que se administran con el estómago vacío, en comparación con los hombres¹⁴.

De igual forma, la secreción gástrica y su acidez es menor en las mujeres (pH 2,59) que en los hombres (pH 1,92). El pH gástrico más elevado en las mujeres puede aumentar la ionización de los ácidos débiles, como el ácido acetilsalicílico, dificultando su absorción, mientras que disminuye la ionización de bases débiles, como la cafeína, aumentando su absorción¹⁰.

La expresión de las enzimas gastrointestinales también difiere según el sexo. Se ha descrito que la actividad del alcohol deshidrogenasa gástrica es mayor en hombres que en mujeres, lo que conlleva concentra-

ciones de alcohol en sangre mayores en las mujeres².

Algunas isoenzimas intestinales del citocromo P450 muestran una menor expresión en la mujer. En consecuencia, las concentraciones séricas de algunos fármacos, como el midazolam o el verapamilo, son mayores en la mujer respecto al hombre².

Por otra parte, la actividad de algunos excipientes puede diferir entre hombres y mujeres. La biodisponibilidad de la ranitidina y la cimetidina aumenta en los hombres si contienen entre sus excipientes polietilenglicol, en cambio en las mujeres, el polietilenglicol no incrementa la biodisponibilidad de los antihistamínicos H₂¹⁵.

Existe poca información sobre la influencia del sexo en la absorción por vías de administración diferentes a la oral, pero la distinta composición de los tejidos dérmicos, subcutáneos y musculares entre hombres y mujeres hace presuponer que los fármacos administrados por estas vías también serán absorbidos en diferente medida.

Distribución

La composición corporal de la mujer se diferencia claramente de la del hombre. Su volumen de agua corporal total, agua extracelular e intracelular, son inferiores, así como el volumen sanguíneo, la cantidad de glóbulos rojos, el gasto cardíaco y la tasa de flujo sanguíneo de los órganos. Todos estos parámetros condicionan el volumen de distribución de los fármacos¹⁶.

Como se ha mencionado anteriormente, las mujeres presentan mayor cantidad de masa grasa y menor de masa magra respecto al hombre. Por lo tanto, los fármacos hidrosolubles presentarán un volumen de distribución mayor en los hombres porque tienen mayor masa magra y volumen total de agua corporal. Por el contrario, los fármacos liposolubles mostrarán un volumen de distribución superior en la mujer porque tienen un mayor porcentaje de masa grasa, y esto puede conllevar su acumulación y riesgo de toxicidad¹⁷ (Tabla 2)¹⁸.

Otro factor que condiciona la distribución de los medicamentos es su unión a proteínas plasmáticas. Los estrógenos, tanto endógenos como exógenos, disminuyen los niveles de α -1-glicoproteína ácida. Esta proteína plasmática es el principal transportador de los fármacos básicos, y su disminución debería aumentar la cantidad de fármaco libre, sin embargo, no se ha podido demostrar en pacientes que recibían verapamilo o disopiramida a la vez que terapia hormonal sustitutiva o anti-conceptivos¹⁹.

Por el contrario, los estrógenos aumentan la concentración sérica de las globulinas fijadoras de hormonas, como aquellas que transportan hormonas sexuales, corticoides o tiroxina. Res-

pecto a la albúmina sérica, que es la principal transportadora de fármacos ácidos, su concentración y afinidad no varía entre sexos²⁰.

Metabolismo

Existen dos tipos generales de reacciones metabólicas, las de fase I, que suelen ser de oxidación, reducción o hidrólisis; y las de fase II, en las que el fármaco se conjuga con sustancias endógenas, como el ácido glucurónico, el sulfato o el glutatión.

Las enzimas del citocromo P450 (CYP) participan en las reacciones de fase I. Mientras que las isoenzimas CYP1A2 y CYP2D6 presentan una mayor actividad en el sexo masculino, la isoenzima CYP3A4 tiene una actividad entre un 20 y un 40% superior en las mujeres comparado con los hombres. Estas diferencias son de particular relevancia, ya que la isoenzima CYP3A4 participa en el metabolismo de casi la mitad de los fármacos. Además, también se encarga de metabolizar las hormonas sexuales esteroides y, por ello, su actividad está influenciada por estas hormonas, ya sean endógenas o exógenas¹¹ (Tabla 3).

El metabolismo hepático también depende del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo hepático, y ambos son menores en el sexo femenino²⁰.

En cuanto a las reacciones de fase II, encontramos que presentan una mayor actividad en los hombres, por lo que las concentraciones séricas de los fármacos sometidos a conjugación, como propranolol o labetalol, estarán aumentadas en el sexo masculino¹¹.

Un estudio realizado con muestras de hígado humano masculino (n = 234) y femenino

T02

Tabla 2.

Ejemplos de fármacos hidrosolubles y liposolubles y su comportamiento según el sexo.

Fármacos hidrosolubles	Comportamiento	Fármacos liposolubles	Comportamiento
Levodopa Morfina Cimetidina Digoxina Aminoglucósidos Vancomicina Betalactámicos Polimixinas Flucitosina Fluconazol Aciclovir	Presentan un volumen de distribución mayor en el hombre, porque tienen un mayor porcentaje de masa magra y de volumen de agua corporal total	Tiopental Amitriptilina Diacepam Clometiazol Fluoroquinolonas Linezolid Metronidazol Macrólidos Tetraciclina Anfotericina B Inhibidores de la proteasa	Presentan un volumen de distribución superior en la mujer porque tienen un mayor porcentaje de masa grasa, y esto puede conllevar su acumulación y riesgo de toxicidad

T03

Tabla 3.

Actividad de algunas isoenzimas del citocromo P450 según el sexo.

Actividad	CYP1A2	CYP2D6	CYP3A4
	Menor en las mujeres	Menor en las mujeres	Mayor en las mujeres
Ejemplos de sustratos	Clopidogrel, propranolol	Flecainida, mexiletina, propafenona, betabloqueantes	Diltiacem, nifedipino, amiodarona, la mayoría de estatinas
Comentario	La concentración sérica de estos medicamentos será más alta en la mujer	Se ha documentado mayor toxicidad de los antiarrítmicos en la mujer	La concentración sérica de estos medicamentos estará influida por las hormonas sexuales

(n = 193), que analizó 374 enzimas y transportadores metabolizadores de fármacos, identificó 77 genes que mostraron expresión diferencial según el sexo²¹.

Excreción

La excreción renal depende principalmente de la filtración glomerular, y esta es mayor en los hombres respecto a las mujeres, en consecuencia, los fármacos que se excretan inalterados por orina, como la gabapentina, la pregabalina, las cefalosporinas o las fluoroquinolonas, se eliminan más lentamente en las mujeres¹⁹.

Para el cálculo de la tasa de filtración glomerular, se debe tener en cuenta el peso, que suele ser mayor en los hombres, y el nivel de

creatinina sérica, que también suele ser mayor en el sexo masculino debido a su mayor masa muscular. No obstante, en un estudio de la excreción renal de metotrexato en pacientes con artritis reumatoide, se detectó que era un 17% inferior en las mujeres, pese a haber ajustado el cálculo con el peso y la creatinina. Por ello, es de gran importancia que los fármacos con estrecho margen terapéutico se dosifiquen acorde a todas las características del paciente¹⁹.

Los transportadores presentes en el riñón también intervienen en el proceso de excreción renal. En un estudio realizado en riñón humano, se detectó que 21 de los 23 genes analizados codificantes de transportadores de fármacos se expresaban en mayor medida en los hombres²².

4. Diferencias en la farmacodinamia

Existe menos información sobre las diferencias farmacodinámicas entre hombres y mujeres en comparación con las diferencias farmacocinéticas.

Receptores de la endotelina

Los hombres tienen una mayor densidad de receptores de la endotelina en comparación con las mujeres. Por ello, las mujeres con hipertensión arterial pulmonar responden mejor a la dosis habitual de los antagonistas de la endotelina, como ambrisentán o bosentán, en comparación con los hombres²³.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Las mujeres premenopáusicas muestran cierto grado de protección frente a las enfermedades cardiovasculares. Debido a que esta protección se debilita tras la menopausia, se cree que las hormonas sexuales desempeñan un papel importante en la patogénesis de las

enfermedades cardiovasculares, y se postula que lo hacen a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona²⁴.

Los estrógenos aumentan los niveles de angiotensinógeno, pero disminuyen los de renina, la actividad de la enzima convertidora de angiotensina, la densidad del receptor tipo 1 de la angiotensina II y la producción de aldosterona. El papel de los andrógenos está poco estudiado, pero se cree que la testosterona puede aumentar la actividad de la enzima convertidora de angiotensina y de la renina²⁴.

Todas estas diferencias hacen que la respuesta al tratamiento farmacológico contra la hipertensión sea diferente en ambos sexos, de igual forma que ocurre entre distintas razas.

Electrofisiología del corazón

Una de las principales diferencias cardiacas entre hombres y mujeres es que el sexo fe-

menino presenta intervalos QT más prolongados, esto se relaciona con la acción de las hormonas sexuales y es un factor de riesgo para el síndrome de QT largo, que puede ser inducido por ciertos fármacos (Tabla 4)²⁵.

El dimorfismo sexual en la expresión de los canales iónicos cardiacos hace que los hombres tengan mayor riesgo de sufrir muerte súbita y síndrome de Brugada, el cual puede ser inducido por determinados fármacos (Tabla 4)²⁵.

T04

Tabla 4.

Fármacos inductores del síndrome del QT largo y del síndrome de Brugada.

	Síndrome del QT largo	Síndrome de Brugada
Riesgo	Mayor en las mujeres	Mayor en los hombres
Ejemplos de fármacos que pueden inducirlo	Antihistamínicos Quinolonas Antipsicóticos Macrólidos Azoles Sotalol Amitriptilina Fluoxetina Sertralina Sumatriptán Metadona	Amiodarona Propranolol Carbamacepina Fluoxetina Nifedipino Clomipramina Litio Clonacepam Fenotiacina Diltiacem Propofol

5. Implicaciones clínicas

Los dimorfismos sexuales descritos en los anteriores apartados hacen que hombres y mujeres presenten diferente grado de respuesta y de toxicidad a determinados medicamentos.

Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico (Aspirina®) reduce el riesgo de accidentes cerebrovasculares en las mujeres, pero no modifica su riesgo de infarto de miocardio o muerte por eventos cardiovasculares²⁶. En esta misma línea, un metaanálisis concluyó que el ácido acetilsalicílico reduce el síndrome coronario agudo solo en hombres²⁷. Una posible explicación se encuentra en el hecho de que la exposición diaria a este fármaco durante cuatro semanas resulta en una atenuación paradójica de la inhibición plaquetaria en las mujeres, pero no en los hombres²⁸.

Por otro lado, se ha documentado que el riesgo de sangrado tras la toma de ácido acetilsalicílico es menor en hombres que en mujeres,

mientras que la toxicidad auditiva es mucho más frecuente en los hombres²⁹.

Digoxina

La toma de digoxina se asocia con mayor mortalidad en las mujeres respecto a los hombres. Este fenómeno se relaciona con las mayores concentraciones séricas de digoxina presentes en la mujer³⁰.

Betabloqueantes

Un estudio realizado en 11 países europeos sugirió que las mujeres con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida necesitan dosis inferiores de betabloqueantes respecto a los hombres para obtener los mismos efectos³¹.

Esto es debido a que se metabolizan principalmente por el CYP2D6, que tiene una actividad menor en mujeres⁹. En concreto, el propranolol alcanza concentraciones séricas

hasta un 80% más elevadas en las mujeres, y se ha visto que la administración de 50 mg de metoprolol en mujeres proporciona una exposición al fármaco similar a la observada en hombres que reciben 100 mg³².

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

De la misma forma que con los betabloqueantes, el estudio realizado en 11 países europeos indica que las mujeres necesitan dosis más bajas de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina que los hombres para lograr el mismo efecto terapéutico³¹.

Por otra parte, la tos seca relacionada con dichos inhibidores es más frecuente en las mujeres, y parece estar asociada con el polimorfismo del receptor de bradicinina B2, que depende del sexo del paciente. Finalmente, la mayoría de las mujeres interrumpen el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina debido a la tos, mientras que la mayoría de los hombres lo interrumpen a causa de la hipotensión³³.

Antiarrítmicos

Como se ha comentado anteriormente, las mujeres tienen una mayor predisposición al síndrome de QT largo y, por ello, aquellas mujeres que reciben antiarrítmicos, como amiodarona o disopiramida, experimentan una mayor incidencia de prolongación del intervalo QT y *torsade de pointes* respecto a los hombres³⁴.

Antagonistas del calcio

El tratamiento con amlodipino resultó en una reducción de la presión arterial más pronun-

ciada en mujeres que en hombres, y con una mayor incidencia de edema en el sexo femenino, que es uno de sus efectos adversos frecuentes²⁵.

Opioides

Se conoce que, en las mujeres, la eficacia analgésica de los opioides es menor, y pueden necesitar hasta un 30% más de morfina para alcanzar el mismo nivel de analgesia que los hombres. Esto puede estar relacionado con la diferente expresión del receptor opioide μ en las regiones cerebrales femeninas²⁰.

Medicamentos contra la obesidad

Las mujeres que reciben liraglutida muestran una pérdida de peso un 50% mayor que los hombres. Un análisis de exposición-respuesta reveló que, con la dosis máxima de 3 mg, las mujeres alcanzaban una meseta en el efecto terapéutico a diferencia de los hombres. Este efecto diferencial entre sexos fue independiente del peso, y se relaciona principalmente con el menor aclaramiento de liraglutida en la mujer³⁵.

Antidiabéticos

Las mujeres diabéticas tienen menos probabilidades de alcanzar el objetivo de hemoglobina glicosilada, a pesar de recibir el mismo tratamiento antidiabético que el hombre³⁶.

Las glitazonas se asocian con tasas más altas de fracturas en mujeres postmenopáusicas, mientras que los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 se relacionan

con una mayor incidencia de infecciones urogenitales en las mujeres³⁷. En cambio, la gangrena de Fournier inducida por dichos inhibidores es más frecuente entre los hombres³⁸.

Estatinas

Actualmente se reconoce el sexo femenino como un factor de riesgo para uno de los efectos adversos más comunes de las estatinas, la miopatía, ya que duplica las probabilidades de sufrirla. El motivo puede estar en que las mujeres presentan concentraciones séricas elevadas de sus metabolitos activos, debido a la mayor actividad del CYP3A4¹¹.

Vacunas

La mujer suele desarrollar una respuesta inmune a las vacunas dos veces mayor que la que se produce en el hombre³⁹. De hecho, la vacunación con media dosis de la vacuna antigripal trivalente inactivada indujo niveles de anticuerpos similares a los que se observaron en hombres que recibieron la dosis completa⁴⁰. Asimismo, se ha demostrado que el riesgo de hospitalización y muerte por gripe es menor en mujeres vacunadas que en hombres vacunados⁴¹. Incluso un estudio realizado en Canadá durante siete temporadas de gripe también observó que la efectividad de la vacuna fue mayor en mujeres que en hombres⁴².

Por el contrario, las vacunas neumocócicas, que se administran en mayores de 65 años, producen mayores respuestas en hombres de edad avanzada que en mujeres⁴³, y es que con el envejecimiento, la inmunidad inducida por las vacunas se reduce en mayor medida en las mujeres que en los hombres, debido a la disminución de las concentraciones de estradiol⁴⁴.

Por otro lado, las reacciones locales a las vacunas, como enrojecimiento o dolor, y los efectos adversos sistémicos, como la fiebre o la mialgia, son más frecuentes entre las mujeres³⁹. Recientemente se ha descrito la aparición de irregularidades menstruales en el 52,05% de las mujeres vacunadas contra la enfermedad por coronavirus de 2019⁴⁵.

Terapia oncológica

Las mujeres tratadas con 5-fluorouracilo experimentan un mayor número de efectos adversos en comparación con los hombres y, por ello, completan menos ciclos de quimioterapia que los hombres⁴⁶. Se cree que es debido a que las mujeres presentan una eliminación de 5-fluorouracilo más lenta, y esto se relaciona con los niveles más bajos en las mujeres de su principal enzima metabolizadora, la dihidropirimidina deshidrogenasa⁴⁷.

El estudio más grande sobre cáncer de colon que existe, en el que participaron 26.908 pacientes, indica que las mujeres tuvieron una mediana de supervivencia más larga en comparación con los hombres (89,1 frente a 76,4 meses)⁴⁸.

En cambio, la respuesta a la inmunoterapia suele ser menor en las mujeres, debido a que su respuesta inmune innata contra el cáncer ya es muy pronunciada, por lo que la administración de inmunoterapia no supondrá una diferencia tan grande como cuando la recibe el hombre. Además, la carga mutacional tumoral, que se considera un marcador de la respuesta a la inmunoterapia, es mayor en hombres que en mujeres, lo que contribuye a que la respuesta en los hombres sea más pronunciada⁴⁸.

6. Influencia del género en la terapia farmacológica

Más allá de las diferencias biológicas entre hombres y mujeres, existen una serie de factores sociales y culturales que se encuentran ligados al género y que pueden condicionar los resultados de la terapia farmacológica.

Se ha documentado que la adherencia de las mujeres al tratamiento suele ser inferior a la de los hombres. Una de las posibles causas es que las mujeres experimentan con mayor frecuencia los efectos adversos al tratamiento⁴⁹.

También se relaciona con el mayor número de fármacos que normalmente reciben. En un estudio realizado en España, la prevalencia de polifarmacia en mayores de 64 años fue del 28,1% para las mujeres y del 17,2% para los hombres⁵⁰. Según numerosos estudios, los regímenes de medicación complejos son predictores negativos de la adherencia, y aumentan el riesgo de aparición de interacciones farmacológicas⁴⁹.

Las mujeres suelen recurrir a los servicios de atención primaria en mayor proporción que los hombres (68% frente a 53%), lo que su-

pone un factor de riesgo para la polifarmacia. También suelen utilizar en mayor medida medicamentos que no requieren prescripción médica en comparación con los hombres (58% frente a 41%). Todo ello contribuye a la mayor prevalencia de la polifarmacia entre las mujeres⁴⁹.

En la adherencia al tratamiento, también son de gran importancia los factores psicosociales y socioeconómicos diferenciales entre géneros. En líneas generales, las mujeres reciben menor apoyo social y presentan mayor prevalencia de trastornos depresivos. Además, suelen ejercer el papel de cuidadoras dentro del entorno familiar, lo que puede afectar negativamente su propio autocuidado⁵¹.

En conclusión, es fundamental comprender que la respuesta a la farmacoterapia puede estar condicionada por el sexo del paciente. Reconocer y abordar estas diferencias, integrando la perspectiva de género en la práctica clínica, puede reducir la incidencia de efectos adversos y mejorar los resultados de salud.

Bibliografía

1. Kardani S, Hadia R, Maheshwari R, Parmar G, Shah N, Trivedi R, *et al.* Revolutionizing Women's Healthcare: Gender-Sensitive Approach for Women's Better Healthy Future. *J Young Pharm.* 2023;15(4):622-8.
2. Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V. Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res.* 2007;55(2):81-95.
3. FDA U.S. Food and Drug Administration: Drug Safety Communication: risk of next-morning impairment after use of insomnia drugs; FDA requires lower recommended doses for certain drugs containing zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist). [Internet]. Rockville: FDA; 2013. [Consultado 11 Mar 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/84992/download>.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Medicamentos de uso humano. [Internet]. Madrid: AEMPS; 2024. [Consultado 12 Mar 2024]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/comunicacion/alertas/medicamentos-uso-humano>
5. Otero B, Pérez A, Menasalvas E, Caraça-Valente JP, Prieto L, Rodríguez-González A. Drug repositioning with gender perspective focused on Adverse Drug Reactions. [Internet]. En: *bioRxiv.* 23 Jul 2022. [Consultado 21 Mar 2024]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.07.22.501091v1.full.pdf+html>
6. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in health. *Science & Society Series on Sex and Science. EMBO Rep.* 2012;13(7):596-603.
7. Arnold AP. A general theory of sexual differentiation. *J Neurosci Res.* 2017;95(1-2):291-300.
8. Lannuzzi V, Bacalini MG, Franceschi C, Giuliani C. The role of genetics and epigenetics in sex differences in human survival. *Genus.* 2023;79(1):1-18.
9. Mittelstrass K, Ried JS, Yu Z, Krumsiek J, Gieger C, Prehn C, *et al.* Discovery of sexual dimorphisms in metabolic and genetic biomarkers. *PLoS Genet.* 2011;7(8):e1002215.
10. Soldin OP, Mattison DR. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(3):143-57.
11. Spoletini I, Vitale C, Malorni W, Rosano GMC. Sex differences in drug effects: interaction with sex hormones in adult life. *Handb Exp Pharmacol.* 2012; 214:91-105.
12. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015; 39(7):512-9.
13. Ansari J, Carvalho B, Shafer SL, Flood P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in pregnancy and parturition. *Anesth Analg.* 2016;122(3):786-804.
14. Whitley H, Lindsey W. Sex-based differences in drug activity. *Am Fam Physician.* 2009;80(11):1254-8.
15. Mai Y, Ashiru-Oredope DAI, Yao Z, Dou L, Madla CM, Taherali F, *et al.* Boosting drug bioavailability in men but not women through the action of an excipient. *Int J Pharm.* 2020;587:119678.
16. Fadiran EO, Zhang L. Effects of sex differences in the pharmacokinetics of drugs and their impact on the safety of medicines in women. *Medicines for Women.* 2015;41-68.

17. Stolarz AJ, Rusch NJ. Gender differences in cardiovascular drugs. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2015; 29(4):403-10.
18. Saran S, Rao NS, Azim A. Drug Dosing in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury and on Renal Replacement Therapy. *Indian J Crit Care Med.* 2020;24(Supl 3):S129-34.
19. Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(2):107-21.
20. Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. Sex differences in drug disposition. *J Biomed Biotechnol.* 2011; 2011:187103.
21. Yang L, Li Y, Hong H, Chang CW, Guo LW, Lyn-Cook B, et al. Sex differences in the expression of drug-metabolizing and transporter genes in human liver. *J Drug Metab Toxicol.* 2012;3(3):1000119.
22. Joseph S, Nicolson TJ, Hammons G, Word B, Green-Knox B, Lyn-Cook B. Expression of drug transporters in human kidney. *Biol Sex Differ.* 2015;6:4.
23. Mouat MA, Coleman JLJ, Smith NJ. GPCRs in context: sexual dimorphism in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol.* 2018;175(21):4047-59.
24. Komukai K, Mochizuki S, Yoshimura M. Gender and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24(6):687-98.
25. Regitz-Zagrosek V, Kararigas G. Mechanistic pathways of sex differences in cardiovascular disease. *Physiol Rev.* 2017;97(1):1-37.
26. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2005;352(13):1293-304.
27. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373(9678):1849-60.
28. Friede KA, Infeld MM, Tan RS, Knickerbocker HJ, Myers RA, Dubois LG, et al. Influence of sex on platelet reactivity in response to aspirin. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(14):e014726.
29. Rydberg DM, Holm L, Mejyr S, Loikas D, Schenck-Gustafsson K, Von Euler M, et al. Sex differences in spontaneous reports on adverse bleeding events of antithrombotic treatment. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(1):117-26.
30. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA.* 2003;289(7):871-8.
31. Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, Sama IE, Ravera A, Regitz-Zagrosek V, et al. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. *Lancet.* 2019;394(10205):1254-63.
32. Eugene AR. Metoprolol dose equivalence in adult men and women based on gender differences: pharmacokinetic modeling and simulations. *Med Sci.* 2016;4(4):18.
33. Franconi F, Campesi I. Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. *Br J Pharmacol.* 2014;171(3):580-94.
34. Kurokawa J, Kodama M, Furukawa T, Clancy CE. Sex and gender aspects in antiarrhythmic therapy. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;214:237-63.
35. Wilding JP, Overgaard RV, Jacobsen LV, Jensen CB, Le Roux CW. Exposure-response analyses of liraglutide 3.0 mg for weight management. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(5):491-9.
36. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, et al. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. *J Intern Med.* 2013;274(2):176-91.
37. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications.* 2013;27(5):479-84.
38. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeper C, Chong WH. Fournier Gangrene associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a review of spontaneous postmarketing cases. *Ann Intern Med.* 2019;170(11):764-9.
39. Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M, Klein SL. Sex and gender differences in the outcomes of vaccination over the life course. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2017;33:577-99.
40. Engler RJ, Nelson MR, Klote MM, VanRaden MJ, Huang CY, Cox NJ, et al. Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): age, dose, and sex effects on immune responses. *Arch Intern Med.* 2008;168(22):2405-14.
41. Dhakal S, Klein SL. Host factors impact vaccine efficacy: implications for seasonal and universal influenza vaccine programs. *J Virol.* 2019;93(21):e00797-819.
42. Chambers C, Skowronski DM, Rose C, Serres G, Winter AL, Dickinson JA, et al. Should sex be considered an effect modifier in the evaluation of influenza

- za vaccine effectiveness? *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(9):ofy211.
43. Brandão AP, De Oliveira TC, De Cunto Brandileone MC, Gonçalves JE, Yara TI, Simonsen V. Persistence of antibody response to pneumococcal capsular polysaccharides in vaccinated long term-care residents in Brazil. *Vaccine.* 2004;23(6):762-8.
 44. Potluri T, Fink AL, Sylvia KE, Dhakal S, Vermillion MS, Vom Steeg L, *et al.* Age-associated changes in the impact of sex steroids on influenza vaccine responses in males and females. *NPJ Vaccines.* 2019;4:29.
 45. Nazir M, Asghar S, Rathore MA, Shahzad A, Shahid A, Khan AA, *et al.* Menstrual abnormalities after COVID-19 vaccines: A systematic review. *Vacunans.* 2022: 23:577-87.
 46. Athauda A, Nankivell M, Langley RE, Alderson D, Allum W, Grabsch HI, *et al.* Impact of sex and age on chemotherapy efficacy, toxicity and survival in localised oesophagogastric cancer: a pooled analysis of 3265 individual patient data from four large randomised trials. *Eur J Cancer.* 2020;137:45-56.
 47. Yamashita K, Mikami Y, Ikeda M, Yamamura M, Kubozoe T, Urakami A, *et al.* Gender differences in the dihydropyrimidine dehydrogenase expression of colorectal cancers. *Cancer Lett.* 2002;188(1-2): 231-6.
 48. Wang CB, Shahjehan F, Merchea A, Li Z, Bekaii-Saab TS, Grothey A, *et al.* Impact of tumor location and variables associated with overall survival in patients with colorectal cancer: a Mayo clinic colon and rectal cancer registry study. *Front Oncol.* 2019;9:76.
 49. Hofer-Dückelmann C. Gender and polypharmaco-therapy in the elderly: a clinical challenge. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(214):169-82.
 50. Cebrino J, Portero de la Cruz S. Polypharmacy and associated factors: a gender perspective in the elderly Spanish population (2011-2020). *Front Pharmacol.* 2023;14:1189644.
 51. Venditti V, Bleve E, Morano S, Filardi T. Gender-Related Factors in Medication Adherence for Metabolic and Cardiovascular Health. *Metabolites.* 2023;13(10):1087.