



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Diferente respuesta a los fármacos entre los hombres y las mujeres.

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2019

Autor: Daniel Rocamora Pons

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: María Cruz Morenilla Palao

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	4-5
OBJETIVOS	5
MATERIAL Y MÉTODOS	5-7
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
• Farmacocinética	
1. Introducción Farmacocinética	7-8
2. Absorción	8
3. Distribución	8-9
4. Metabolismo	9-12
➤ Metabolismo Fase I	9-11
➤ Metabolismo Fase II	11-12
5. Eliminación	12-13
• Farmacodinamia	
6. Introducción Farmacodinamia	14
7. Fármacos que actúan en el Sistema Nervioso Central	14-16
8. Fármacos que actúan sobre el Sistema Cardiovascular	16-18
9. Fármacos que actúan sobre el metabolismo energético	18-21
Relación del efecto placebo con el género	22
Encuesta a la comunidad farmacéutica	22-27
Conclusiones	27-28
Bibliografía	28-31
Anexo 1	32-33

Resumen

Desde siempre las mujeres han sido excluidas de los ensayos clínicos, la principal causa de esto se debe a los niveles fluctuantes de hormonas femeninas, los cuales varían a lo largo del ciclo menstrual, pudiendo alterar la lectura de los resultados. Esto nos plantea la cuestión si hay ensayos clínicos correctamente realizados que incluyan un análisis de sexo-género-específico.

Por otra parte, desde siempre se ha sabido que entre los hombres y las mujeres existen diferencias fisiológicas como puede ser la altura, el peso corporal, el porcentaje de grasa corporal, el ciclo menstrual que entre muchas otras diferencias pueden ser causa diferencial de sufrir ciertas patologías o de la diferente respuesta a la farmacología. Entre los factores fisiológicos que repercuten en las respuestas se encuentran los factores farmacocinéticos que engloba procesos como la absorción, distribución, metabolismo y excreción. En ellas destaca el proceso de metabolismo, en el que podemos observar como la familia de los citocromos P 450 principal enzima encargada del metabolismo en el organismo actúa de una manera más rápida en hombres con respecto a las mujeres.

Además, también se encuentran los factores farmacodinámicos, las diferencias del género pueden afectar a numerosos fármacos que actúan a diferentes niveles como puede ser el sistema nervioso, el cardiovascular, el metabolismo energético. Entre estos grupos farmacéuticos las principales diferencias se encuentran en los fármacos antidiabéticos y cardiovasculares, dos grupos de medicamentos que en la actualidad son muy consumidos y en mucho caso necesitan un estrecho control médico.

Todo esto provoca que las mujeres estén más expuestas a las reacciones adversas a medicamentos (Rams) que los hombres. Y esto está en consonancia con la evidencia de que 8 de cada 10 fármacos, que son utilizados en el mercado, fueron responsables de más Rams en las mujeres que en los hombres.

Por último se ha realizado una encuesta a la comunidad farmacéutica en la que observamos cómo estos saben identificar los principales grupos afectados por la diferencia de género, así como mostrarse a favor de realizar una individualización de dosis y fomentar el estudio y preocupación por este tema en las universidades.

Introducción

Desde la antigüedad, el ser humano ha utilizado diversos remedios como tratamiento a sus patologías. Los remedios que se preparaban eran principalmente elaborados a base de plantas pero a finales del siglo XIX, se comenzó a desarrollar la química orgánica. Este hecho permitió que se pudieran separar las sustancias activas de los tratamientos anteriores que eran las responsables de sus efectos terapéuticos. El siguiente paso fue tratar de sintetizar estas moléculas químicamente en el laboratorio, lo que supuso un gran avance para el tratamiento de las enfermedades. A partir de la segunda mitad del siglo XX, la industria farmacéutica, se implantó en España y con la implantación del modelo mediterráneo de farmacias en la década de los 50 se asegura el acceso a los medicamentos a todas las farmacias y centros sanitarios. (1)

Por otra parte, desde siempre se ha sabido que entre los hombres y las mujeres existen diferencias fisiológicas como puede ser la altura, el peso corporal, el porcentaje de grasa corporal, el ciclo menstrual que entre muchas otras diferencias pueden ser causa diferencial de sufrir ciertas patologías o de la diferente respuesta a la farmacología. (2-7)

Si nos centramos en los fármacos, existen múltiples factores que influyen en la diferente respuesta a los fármacos entre el hombre y la mujer. Esto provoca que ante una misma dosificación de un fármaco no siempre se obtengan los mismos efectos y el perfil de reacciones adversas sea diferente. (8) Los principales factores que repercuten en esto son la farmacocinética, la farmacodinamia y se ha visto que los factores psicológicos (también llamado el efecto placebo) pueden cobrar también importancia en la respuesta. Aunque su contribución no está todavía clara siendo necesario realizar más estudios. (8,9)

La realización de este tipo de trabajos bibliográficos se debe a la necesidad de mostrar la falta de ensayos clínicos en los medicamentos en los que se incluya el análisis de sexo-género-específico. Esto plantea la cuestión de si las conclusiones obtenidas en dichos ensayos clínicos pueden trasladarse a las mujeres, ya que como se sabe, la mayoría de ensayos clínicos en animales únicamente incluyen a machos. (10) La omisión de las hembras en los ensayos es debida a que los niveles fluctuantes de las hormonas femeninas, pueden alterar la lectura de los resultados, además también se requería realizar el estudio en cada fase del ciclo hormonal de las hembras por si se producen variaciones, por último también se piensa que al incluir a hembras en el estudio el tamaño muestral del estudio aumentaría lo que supondría el incremento de los costes de investigación. Por lo tanto, los estudios futuros deben considerar las diferencias entre sexo en el marco de los ensayos de intervención al considerar múltiples diferencias entre los hombres y las mujeres, y estas

diferencias deben ser examinadas con todas las drogas. De hecho, algunos fármacos antidiabéticos, como la insulina, presentan un perfil muy diferente en hombres y mujeres. (10,11)

Varios informes han revelado que las mujeres están más expuestas a las reacciones adversas a medicamentos (Rams) que los hombres. Y esto está en consonancia con la evidencia de que 8 de cada 10 fármacos, que son utilizados en el mercado estadounidense, fueron responsables de más Rams en las mujeres que en los hombres. Esto seguía siendo cierto también cuando el análisis se realizaba sin tener en cuenta los grupos de fármacos que son más utilizados por mujeres. (12,13)

Objetivos:

-Mostrar las principales diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los hombres y las mujeres que pueden provocar la diferente respuesta a los fármacos.

-Explorar el conocimiento de dichas diferencias entre la comunidad de farmacéuticos y su opinión sobre la adecuación de la prescripción de los fármacos al género del paciente.

-Mostrar la necesidad de realizar ensayos en los que se tenga en cuenta las diferencias de género.

Material y métodos:

Para la elaboración del trabajo se ha recabado datos de diferentes fuentes de información y utilizado metodologías diferentes las cuales se describen a continuación:

- Revistas científicas: Se realizó una búsqueda en la base de datos Medline a través de la base de datos de Pubmed, Embase y The Cochrane Library. Para recabar la información inicial se realizó una búsqueda en la que utilizamos las siguientes palabras de texto como términos de búsqueda:

“gender difference pharmacokinetics/pharmacodynamics”, “sex difference pharmacokinetics/pharmacodynamics”, “male and female pharmacokinetics/pharmacodynamics”, “gender effect of medication”, “male and female difference”.

También se utilizó una búsqueda por descriptores utilizando los siguientes términos: Sex Characteristics , Pharmaceutical Preparations/metabolism, Cytochrome P-450 Enzyme System/physiology , Gender identity combinándolos y obteniendo las diversas ecuaciones de búsqueda.

-Páginas Web: Se han utilizado diversas páginas web como la de portalfarma y la de la Agencia Nacional de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) a

través de su apartado CIMA en la que se ha obtenido información acerca de diversos medicamentos y sus mecanismos de acción.

Únicamente han sido seleccionados los artículos de mayor interés.

-Elaboración del cuestionario: Para la elaboración del cuestionario nos hemos apoyado del siguiente artículo, en el que nos muestra los pasos para elaborar un cuestionario de manera adecuada. (14)

- Lo primero y fundamental es definir a la población a la que va dirigida que en nuestro caso son los farmacéuticos de las farmacias comunitarias. Dado que la población a la que va dirigida es una población con profesionales de la comunidad sanitaria con altos conocimientos del tema, podemos utilizar un vocabulario más complejo y técnico, aunque a la hora de redactarlo se ha intentado ser lo más claro y conciso para que fuera fácil y rápido de realizar.
- Número de ítems: Como regla general, se considera que el número mínimo de ítems para evaluar un fenómeno sería de 6, dado que la encuesta se realiza en la farmacia comunitaria y en muchas ocasiones los farmacéuticos no disponen de mucho tiempo se ha optado por un cuestionario de únicamente 6 ítems.
- Definición y ordenación: A la hora de elaborar nuestro cuestionario hemos seguido los siguientes puntos:
 - Utilizar preguntas breves y fáciles de comprender.
 - No emplear palabras que induzcan una reacción estereotipada.
 - No redactar preguntas en forma negativa.
 - Evitar el uso de la interrogación «por qué».
 - Evitar preguntas que obliguen a hacer cálculos o esfuerzos de memoria.
- Prevención de los sesgos en su cumplimentación: El cuestionario ha sido realizado en las farmacias entregadas personalmente por mí y con el consentimiento de los farmacéuticos que en todo momento sabían que los datos iban a ser utilizados para realizar un trabajo de fin de grado. Al ser entregados por mí, el punto negativo que tiene es que no me ha dado tiempo a realizar un estudio más grande y he tenido que centrarme en la ciudad de Elche en la que hay 100 farmacias aproximadamente. El número total de entrevistados son 121 personas dado que el número total de farmacias en elche son 100 y hay una media de dos farmacéuticos en cada una (200 farmacéuticos en total). Para el cálculo del tamaño muestral hemos utilizado la siguiente fórmula $n = \frac{N * Z^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z^2 * p * q}$, donde obtenemos un tamaño muestral de 115 personas, suponiendo un error (Z) de 1,96 y un grado de confianza (e) del 95%, dado que el número total de entrevistas que hemos realizado es 121, podemos decir que hemos obtenido una muestra significativa para la ciudad de Elche.

- Codificación de respuestas:
 - Se han hecho cuestiones simples en las que se da a elegir si o no, en las preguntas, en las preguntas que son más de opinión se les da la opción de no contestar.
 - Una cuestión de respuesta múltiple en la que los farmacéuticos pueden mostrar libremente lo que creen así como elegir la opción otros si no están de acuerdo con ninguna de las opciones planteadas.

Farmacocinética:

-Introducción a la farmacocinética:

La Farmacocinética es la parte de la farmacología que estudia la absorción, distribución, metabolismo, y acción de un fármaco sobre los órganos o tejidos, finalizando con su posterior filtración y eliminación. (15)

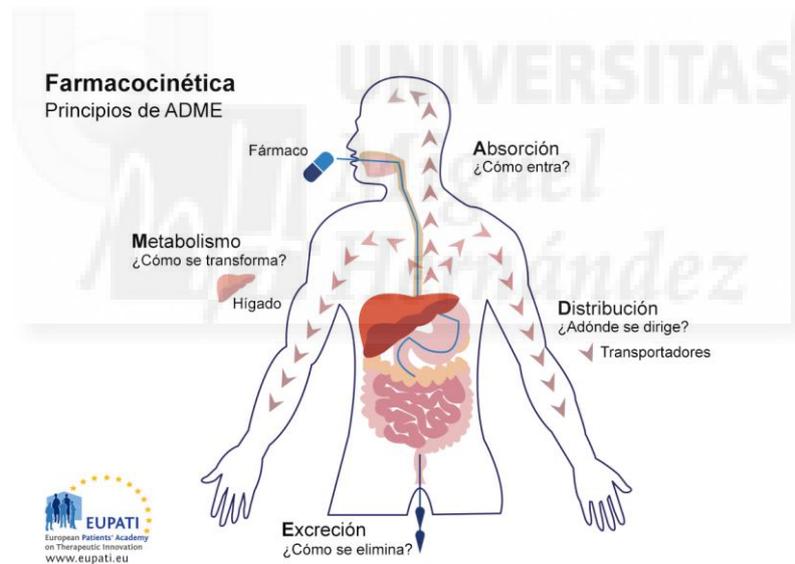


FIG1:ADME

El acrónimo ADME hace referencia a los principios básicos de la farmacocinética (estudio de los procesos que se activan en el organismo en presencia de un fármaco). (16)

Entre los factores fisiológicos que repercuten en las respuestas farmacocinéticas entre los dos géneros se encuentra algunas relacionadas con el proceso de biodisponibilidad como pueden ser el proceso de absorción o distribución de los fármacos. Pero las más notables son la diferencia del peso corporal y en el tamaño de los órganos, el porcentaje de grasa corporal, el filtrado glomerular y la diferencia en la motilidad gástrica. (17)

-Absorción:

La absorción es la parte de la farmacocinética que estudia la entrada de los fármacos en el organismo desde el lugar dónde se administran. Existen unas diferencias biológicas en las que el sexo puede jugar un papel, como puede ser el pH gástrico que es generalmente superior en hombres, además la motilidad y el tiempo de tránsito intestinal también son inferiores en las mujeres lo que se ha atribuido a que la progesterona reduce la contractilidad de la musculatura gástrica, aunque algunos ensayos terapéuticos realizados con progesterona, con o sin estrógenos, no demuestran cambios en la motilidad gástrica. Algunos fármacos como el captopril, la loratadina entre otros son afectados por este factor. Todo esto puede ayudar a la explicación del comportamiento farmacocinético de algunos fármacos. (18)

-Distribución:

La distribución es el proceso mediante el cual un medicamento se distribuye de un lugar a otro en el organismo.

Centrándonos en las diferencias de la composición corporal observamos que los hombres tienen tanto un peso, volumen de agua corporal, volumen intravascular y una masa muscular superior con respecto a las mujeres. Sin embargo estas últimas poseen un porcentaje de grasa superior al de los hombres.(18) Todo esto repercute en la distribución de algunos tipos de fármacos como pueden ser aquellos que tienen un perfil lipofílico, por ejemplo las benzodiazepinas, que por lo tanto se distribuyen más en las mujeres que en los hombres. Siguiendo con la distribución de los fármacos la mayoría de ellos se transportan unidos a proteínas plasmáticas. Aunque la composición de la albúmina que es la principal proteína encargada de la distribución de los fármacos es similar en ambos sexos, se pueden encontrar pequeñas diferencias debido a que las hormonas sexuales pueden jugar un importante papel en la distribución de ciertos tipos de fármacos como se discutirá a lo largo del trabajo. (18)

Tabla 1: Características Fisiológicas

Peso corporal	M<H
Volumen corporal	M<H
Volumen Intravascular	M<H
Masa muscular	M<H
Albúmina Plasmática	M=H

La tabla 1 es un resumen de las principales diferencias fisiológicas entre el hombre y la mujer. M= mujer ,H= hombre Referencia (2-7).

-Metabolismo:

El metabolismo es el conjunto de reacciones que le ocurren al fármaco y que puede provocar la inactivación o activación del mismo. En cuanto a la transformación de los fármacos, se ha observado discrepancias en el metabolismo de los fármacos claramente influenciadas por el género. La familia de los citocromos P-450, representa la principal vía metabolizadora de los fármacos y en la que se encuentra diferencias clave.(17,18) Estas discrepancias debidas al género se pueden atribuir a un cambio en la regulación tanto de la expresión de los genes de las enzimas o de su actividad, aunque también pueden verse influenciadas por factores tanto endógenos (factores que dependen de nuestro propio organismo) como pueden ser las hormonas , así como de factores exógenos(no dependen de nuestro organismo) como puede ser la alimentación.

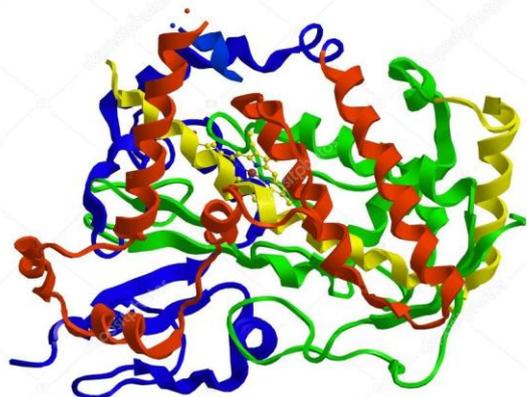
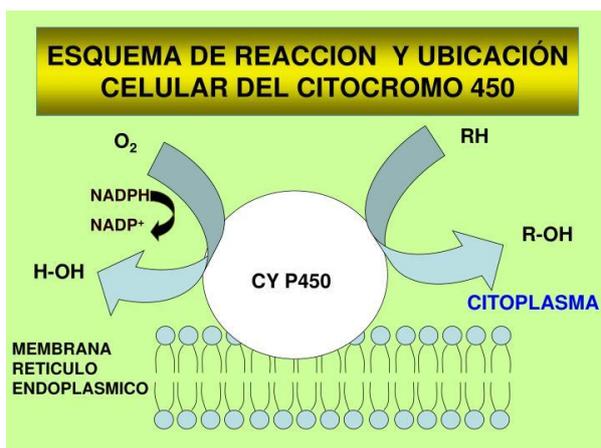


FIG2:CYP450 : La imagen muestra tanto como actúa el CYP 450, como su ubicación en el retículo endoplasmático como su estructura molecular.(19)

El metabolismo de los fármacos se suele dividir en dos fases. Pueden sufrir un metabolismo de fase I en los que se incluyen procesos como la oxidación, la reducción e hidrólisis a través de la vía de los citocromos. Por otra parte, el

metabolismo de la fase II incluye procesos como la glucuronidación, conjugación, metilación, deshidrogenación, acetilación aunque también hay fármacos que pueden sufrir un proceso mixto lo que supondría tanto un metabolismo de fase I como uno de fase II.(17,18) Es decir suele ser un proceso consecutivo en la que las reacciones de la fase II convierten a los productos de la fase I en más polares para que sean más fácilmente eliminables. Aunque como se ha comentado anteriormente hay fármacos que solo realizan la fase I o la fase II.

- Metabolismo de Fase I:

La isoenzima CYP1A2: Está involucrada en el aclaramiento de varios medicamentos, como la teofilina y el paracetamol que es uno de los analgésicos más consumidos en la actualidad y de una sustancia muy utilizada en la industria farmacéutica como es la cafeína. (20) Varios estudios evaluaron las concentraciones en la orina de varios metabolitos de la cafeína y mostraron que la actividad del CYP1A2 es inferior en mujeres. Por otra parte en un estudio se demostró como las mujeres son más susceptibles a sufrir insuficiencia hepática aguda, efecto adverso del paracetamol, apuntado a la diferencia en el metabolismo como una de las principales causas. Sin embargo, ocurre lo contrario con la teofilina en la que el metabolismo es más rápido en mujeres que en hombre. Otros sustratos de la isoenzima CYP1A2 como son algunos fármacos antipsicóticos como la olanzapina y la clazapina entre otros también mostraron un metabolismo más rápido en los hombres con respecto a las mujeres. Sin embargo la contribución del género no está todavía del todo definida siendo necesaria la realización de más estudios. (21)

La isoenzima CYP3A4: Es la más abundante de la familia de los citocromos P450. Hay evidencias que muestran que la influencia del género en la regulación de estas enzimas juega un papel clave, ya que muchos fármacos son sustratos de estas. Estas enzimas muestran un aclaramiento superior en mujeres con respecto a los hombres sin la influencia del resto de factores corporales que pueden alterar esta actividad. Los sustratos de estas enzimas son sustancias como la ciclosporina, la eritromicina, el tirilazard, el verapamilo, la nifedipina, el diazepam y el alfentanilo. La explicación a esto lo encontramos en la expresión de la glicoproteína P, la cual es superior en las mujeres y cuya función consiste en expulsar los fármacos y resto de sustancias al exterior de la membrana, lo que provoca que las concentraciones de los fármacos que son sustratos de la enzima CYP3A4 sean inferiores.(22,23)

La isoenzima CYP2D6 es la segunda enzima más frecuente implicada en la biotransformación de los fármacos. Son muchos los fármacos que tienen un metabolismo total o parcial a través de ella. Algunos de sus sustratos son la

esparteína, codeína, dextrometofreno, amitriptilina, clomipramina, imipramina y los beta bloqueantes como el propanolol y el metropolol. Los estudios más recientes muestran como el dextrometorfano y el metropolol muestran un aclaramiento más rápido en los hombres en comparación con las mujeres. (24,25)

La isoenzima CYP2C9 metaboliza varios fármacos como son fenitoina, warfarina, naproxeno, piroxicam, tolbutamida e irbesartan. Aunque la información de la que se dispone es muy limitada, su actividad parece no estar influenciada por el género al menos en una medida clínicamente relevante. (26)

La isoenzima CYP2C19 representa la mayor vía catabólica para los fármacos tales como (S)- mefenitoína, omeprazol, pantoprazol, citalopram. La influencia del sexo no está del todo determinado aun, aunque algunos estudios sugirieron que la actividad del CYP2C19 podría ser mayor en los hombres que en las mujeres. Aunque la mayor parte de los datos no admite ninguna influencia del género que sea significativa en el aclaramiento de los sustratos de CYP2C19. (26)

En los individuos sanos las isoenzimas CYP2E1 tienen un metabolismo más alto en hombres comparados a las mujeres y es la encargada de metabolismo de fármacos como la clorzoxazona. (27)

Tabla 2. Enzimas CYP450

CYP enzima	Actividad Enzimática	Ejemplos de Fármacos
1A2	M< H	Cafeína, teofilina
3A4	M>H	Diazepam, fentanilo
2D6	M<H	Amitriptilina, propanolol
2C9	M=H	Naproxeno, Tolbutamida
2C19	M=H	Omeprazol, Citalopram
2E1	M<H	Clorzoxazona

Tabla 2: Resumen de la actividad de los CYP en hombres y mujeres. M= mujer, H= hombre.(21-26)

- Metabolismo de Fase II

Las reacciones de fase II implican glucuronidación, sulfatación, acetilación o metilación del fármaco principal o su metabolito de fase I para generar conjugados polares para la excreción renal. Algunos descubrimientos muestran como el género puede ayudar a la aparición de reacciones implicadas en esta fase, lo que indica que qué las encimas responsables de ciertas actividades

están claramente influenciadas por el género, aunque la mayoría de pruebas a día de hoy indican que esto se debe a la prevalencia de unos genotipos específicos.(28)

De hecho, los datos sugieren la influencia del género en la glucuronidación de algunos compuestos terapéuticos, pero no otros. Por ejemplo, se ha demostrado un efecto de género para la gluconidacion tanto del paracetamol y el diflunisal, siendo mayor en los hombres que en las mujeres, mientras que la glucuronidación de zidovudina fue encontrada como no dependiente del género.

Los efectos también se han estudiado para algunas isoenzimas de la sulfotransferasa, así como también en la actividad de la metiltransferasa de la tiopurina con niveles más elevados detectados en biopsias masculinas del hígado. Varias investigaciones clínicas también han encontrado que tanto el fluorouracilo como la doxorubicina muestran un aclaramiento más bajo en mujeres que en hombres.

En cuanto a la metilación, encontramos niveles más o menos similares en el hígado para la Catecol Orto Meltil Tranferasa (COMT), que metaboliza los neurotransmisores noradrenalina, epinefrina y dopamina. Se ha demostrado que las mujeres muestran una actividad un 25% inferior que los hombres .Tales variaciones podrían ser de importancia significativa para las drogas basadas en estos compuestos y con un índice terapéutico estrecho.(28,29,30))

Tabla 3:	Fase II del metabolismo	
Enzimas	Actividad Enzimática	Ejemplos de Fármacos
UDP-glucuronosiltransferasas	M<H	Oxazepam, Acetaminofeno
Sulfotransferasas	M<H	Acetaminofeno
N-Acetiltransferasas	M>H	Isonazina, hidracina
Metiltransferasas	M<H	L-Dopa, azatiofeno

La tabla 3 hace referencia al metabolismo fase II es hombres y mujeres. H= hombres,M= mujeres. (28,29,30)

- **Eliminación:**

En cuanto a los procesos de eliminación, el aclaramiento renal representa diferencias entre hombres y mujeres en los procesos de filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular. La filtración glomerular es superior en hombres con respecto a las mujeres principalmente esto es debido a que el peso corporal de los hombres es superior al de las mujeres. Por tanto, algunas de estas diferencias podrían desaparecer al realizar un ajuste del peso (se excluye el peso corporal como elemento diferenciador de los hombres y las mujeres).(31) Sin embargo cabe destacar que en recientes estudios se muestra

como en el análisis cinético de la población del metrotexato mostró diferencias provocadas por el género incluso después de realizar un ajuste del peso corporal lo que sugiere que en algunas circunstancias las dosis sexo-ajustadas deben ser necesarias en fármacos con un estrecho margen terapéutico. Además estas diferencias también puede ser debida a que los varones al tener una mayor masa muscular producen unos niveles de creatinina superiores a los de las mujeres lo que provoca un mayor aclaramiento como se ha comentado anteriormente. (31,32)

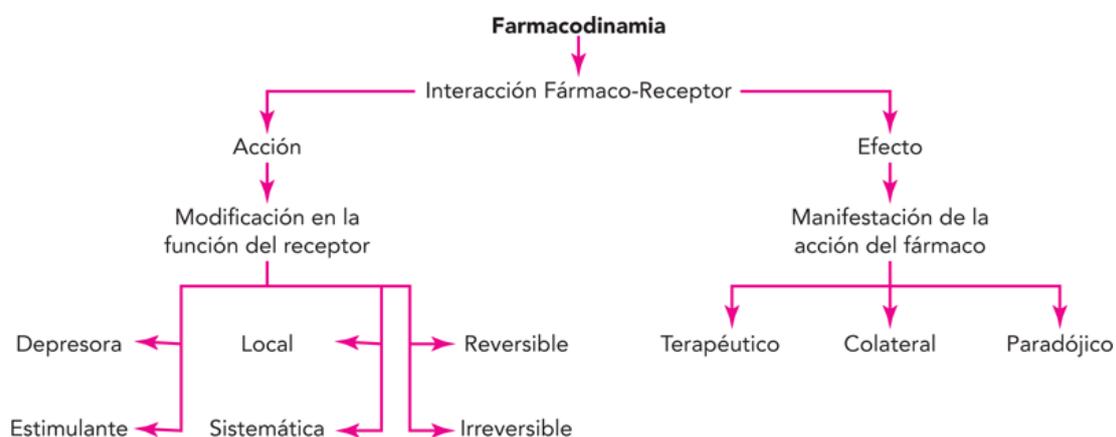
En realidad, los medicamentos que muestran diferencias más marcadas por el género son los que son secretados activamente por el riñon. La amantadina, un catión orgánico con aclaramiento renal, tiene una excreción significativamente mayor en los hombres. Los datos de estos estudios coinciden con los resultados de las investigaciones llevadas a cabo en ratas, demostrando que las diferencias entre las hormonas sexuales son responsables de las diferencias de género en el aclaramiento renal para los iones orgánicos. Sin embargo, se necesitan investigaciones adicionales para terminar de definir la contribución de estos fenómenos en los seres humanos, ya que estos son más complejos.

Hay que destacar que las diferencias en el género son relevantes clínicamente en fármacos con un margen terapéutico estrecho siendo necesario llevar a cabo ensayos clínicos en estos tipos de fármaco para determinar la influencia de estos procesos en ellos. (32)

Farmacodinamia

-Introducción a la farmacodinamia:

La farmacodinamia, trata el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y de sus mecanismos de acción en el organismo. Las diferencias del género pueden afectar a numerosos fármacos que actúan a diferentes niveles como puede ser el sistema nervioso, el cardiovascular, el metabolismo energético y el sistema inmune y drogas. (15)



Fuente: Abel Hernández Chávez: *Farmacología general. Una guía de estudio*, www.accessmedicina.com
 Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

FIG 3: Farmacodinamia

Esquema resumen de los procesos farmacodinámicos.(33)

- **Fármacos que actúan en el sistema nervioso central:**

Diversos fármacos que actúan en el sistema nervioso central reportan diferencias en la respuesta debido al género. Un ejemplo de esto es que las mujeres expresan más dopamina en la corteza prefrontal así como más D2y receptor ``binding`` (BIND), lo que provoca cambios tanto en el curso clínico como en la respuesta a los fármacos que pueden mostrar las patologías asociadas a este neurotransmisor.(34) Debido a esto parece que los efectos de los fármacos antipsicóticos en mujeres producen una mejoría mayor pero como consecuencia tiene unos efectos adversos más graves con respecto a los hombres. Existen estudios en los que se compara los antipsicóticos convencionales como la clozapina con inconvencionales como la flunazepina en los que se observa una respuesta similar en mujeres tanto en los niveles que alcanzan en los ganglios basales como en su metabolismo, pero no en hombres, lo que muestra cómo las hormonas sexuales desempeñan un papel clave en el metabolismo de estos neurotransmisores.(34) Además, si observamos la captación de la fluorodopa, las mujeres tienen una captación en el núcleo estriado más elevada que en los hombres, sugiriendo una vez más que las hormonas sexuales femeninas tienen un papel relevante mejorando la dopamina presináptica.(35)

VÍA DOPAMINÉRGICA

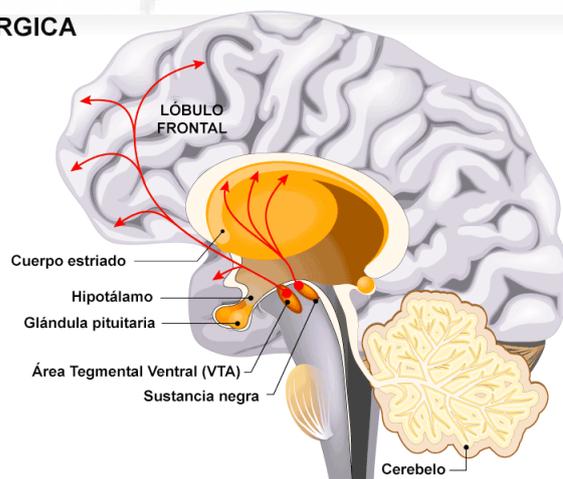


FIG 4: Vía Dopaminérgica:

Ilustración de donde se libera la dopamina y en los lugares que actúa en el cerebro.(36)

De manera contradictoria a los estudios, algunas investigaciones preclínicas muestran cómo las mujeres en la fase lútea del ciclo menstrual, la cual tiene lugar justo después de la ovulación, los niveles de progesterona y estrógenos

se encuentran elevados, tienen respuestas reducidas a los efectos de la anfetamina y dopamina en comparación con los varones(37). Por otra parte éstas también son menos vulnerables a toxicidad producida por la anfetamina lo que muestra el papel clave que pueden desarrollar las hormonas femeninas en esta respuesta.(37)

Por otra parte los estrógenos y la progesterona, también provocan diferencias debido al género, de hecho, estas hormonas provocan que las mujeres tengan una menor reserva de serotonina y su actividad en el cerebro sea inferior. Por lo tanto las mujeres tienen un sistema serotoninérgico más debilitado que los hombres, lo que puede provocar una respuesta diferente a los fármacos que actúan en este nivel como pueden ser los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).(38)

Por su parte, el efecto del triptófano, una hormona esencial cuya función es promover la liberación del neurotransmisor serotonina, involucrado en la regulación del sueño y el placer también es menor en mujeres y esto se debe a que estas expresan la triptófano hidrolasa de una manera más elevada que los hombres, y su función es disminuir los niveles de ésta en sangre (38). Estudios nos muestran como la fluoxetina, fármaco encargado de elevar los niveles de triptófano en el suero produce unos efectos más notables en hombres con respecto a las mujeres, el cual es bastante más reducido.

En cuanto a la respuesta clínica provocada por los agentes estabilizadores del estado de ánimo, solo encontramos pequeñas diferencias en cuanto a género. Sin embargo los trastornos de ansiedad son dos veces más frecuentes en mujeres que en hombres. Los fármacos ansiolíticos a pesar de las diferencias farmacocinéticas que se pueden provocar (mayor porcentaje de grasa en las mujeres) también hay que tener en cuenta la implicación de las diferencias farmacodinámicas en la prescripción de estos. Si observamos estudios se puede ver como un efecto que puede provocar estos fármacos son la dependencia y este es mucho más frecuente en mujeres que en los hombres. Esto puede ser debido a diferencias que se producen en el SNC, más concretamente en el receptor GABA, que su actividad parece estar influenciada por el género aunque hace falta más estudios que corroboren esto. (378)

Por otro lado el efecto del género en la respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos(AINES) ha sido menos estudiada. Diversos estudios muestran que el ibuprofeno es más activo en los hombres que en las mujeres como fue el que hicieron Walker y Carmody, aunque con el resto de AINES no ocurre lo mismo.

Tratando la patología epiléptica cabe destacar que las hormonas sexuales controlan la excitabilidad de la corteza y pueden alterar el umbral de convulsiones. Por lo tanto a partir de la pubertad es más difícil controlar estas convulsiones en mujeres que en los hombres. Sobre todo en ciertos periodos

del ciclo menstrual y durante la premenopausia que es donde se produce un mayor desajuste hormonal.

En cuanto a la etiología, epidemiología, consecuencias y mecanismos de abuso de drogas parece ser diferente en hombres y mujeres. Investigaciones en animales de laboratorio muestran estas diferencias. Los efectos del género ocurren en todas las fases del abuso a los fármacos, desde la adquisición inicial de la autoadministración de drogas en, al mantenimiento, la escalada y la recaída. Las hembras parecen ser más sensibles a la recompensa que los machos a lo largo de estas fases, y los estrógenos parecen ser un factor determinante. Además, las hembras son más afectados por comportamientos relacionados con el abuso de drogas, autoestimulación intracraneal y ingesta de sustancias dietéticas preferidas. (39)

Los estudios, coinciden con los informes epidemiológicos iniciales que demuestran que las hembras avanzan más rápidamente desde el consumo de drogas hasta el abuso de estas más rápido que los varones, incluso respondiendo al tratamiento de manera igual o superior a los varones.

Finalmente, algunos autores descubrieron un perfil farmacocinético que claramente dependían del género sin embargo no hay que olvidar las diferencias farmacodinámicas que pueden jugar un papel clave. Hoy en día se sigue asumiendo que el patrón de respuesta a los fármacos antidepresivos es similar en hombres y en mujeres. Los nuevos descubrimientos muestran la necesidad de enfocar de manera específica la patología antidepresiva en cuanto al género, ya que las diferencias que provocan estas podrían ser decisivas debido a los efectos adversos que pueden provocar como son el aumento de peso, la sedación o la disfunción sexual entre otros. (39)

Fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular

Primero hay que destacar unas diferencias fisiológicas que repercuten en esto, por ejemplo las mujeres tienen un tamaño inferior del corazón, un tiempo de reposo superior que suele ser de tres a cinco latidos y además durante el ciclo menstrual la duración del ciclo cardiaco aumenta. Por otra parte se ha demostrado que en mujeres el tamaño de la arteria coronaria es más pequeña independientemente del tamaño corporal que se tenga (40). Esto provoca que las mujeres sean más susceptibles a padecer una patología obstructiva en las arterias coronaria.

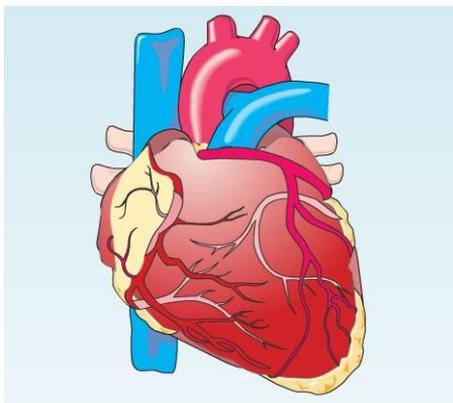


Fig 5: El corazón. Representa un esquema de la anatomía del corazón, lo que es clave para entender el funcionamiento de los distintos medicamentos (41)

A pesar del primer ajuste clínico debido a las diferencias del género acerca de la hipertensión, fue descrito en 1913, que más de un tercio de los fármacos aprobados por la FDA entre 1998 y 2000 carecen de información sobre las respuestas relacionadas con el sexo; Hay que destacar que el 22% de los informes no proporcionan datos de eficacia separados para mujeres y hombres y el 17% omiten los datos de seguridad basados en el sexo en sus nuevas aplicaciones de medicamentos. (42)

Las mayores diferencias debidas al género en esta patología se deben principalmente a la enzima convertidora de angiotensina(ECA). Los inhibidores parecen producir menos beneficios en las mujeres que en los hombres jugando la edad un papel relevante también ya que en las mujeres de edad avanzada este efecto es más notable que en las jóvenes. Una estadística mostró una significativa reducción de la mortalidad después de unos seis meses de tratamiento con el fármaco Enalapril (Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) en hombres, pero no en mujeres. Finalmente, la frecuencia de la tos, principal efecto secundario de los IECAs es superior en las mujeres con respecto a los hombres (42).

En cuanto a los beta-bloqueantes, como lo son el propanolol y el metoprolol se ha descrito como ante una misma dosificación se alcanzan concentraciones más elevadas en mujeres con respecto a los hombres (43). Además estas sustancias tienen un metabolismo estereoselectivo, es decir, producen dos estereoisómeros con diferente actividad. Se sugiere que el mayor efecto farmacodinámico medido en las mujeres es el resultado de las mayores concentraciones plasmáticas.

Actualmente se desconoce si la respuesta a la digoxina, un fármaco que es un glucósido cardiotónico, usado como agente antiarrítmico que se usaba en la insuficiencia cardíaca, ahora contraindicado y usado en otros trastornos cardíacos como la fibrilación auricular es género dependiente. Por defecto las mujeres suelen mostrar unos niveles séricos de digoxina más elevados y tienen un mayor índice de mortalidad. Aunque las dosis de digoxina en mujeres suele prescribirse para mantener una concentración plasmática inferior a 0,8ng/ml ya que los estudios clínicos muestran que una concentración superior puede provocar graves efectos adversos. (43)

Una de las principales piedras angulares de la terapia anti agregante es el ácido acetilsalicílico. Además la terapia con aspirina reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos que presentan importantes factores de

riesgo. Sin embargo, no está claro si las mujeres obtienen el mismo beneficio. Las mujeres tiene una mayor biodisponibilidad que en hombres, probablemente porque los hombres, en cambio conjugan más aspirina con glicina y ácido glucurónico. Como los anticonceptivos orales pueden estimular estos procesos metabólicos, la diferencia en la biodisponibilidad de la aspirina desaparece en mujeres bajo anticoncepción hormonal. Además, se ha reportado en diferentes estudios in vitro que la aspirina es más activa en las plaquetas de los hombres que en las de las mujeres, aunque esta no está del todo definido, ya que un estudio reciente ha demostrado que las mujeres experimentan la misma o mayor disminución de la coagulación con la terapia con aspirina en dosis bajas en comparación con los hombres. (44)

A causa de la falta de estudios que muestre los efectos en las mujeres, el efecto de la aspirina en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares en éstas sigue siendo incierto (45). Un estudio reciente de la salud de la mujer, la terapia específica con aspirina para las mujeres, en prevención primaria, ha demostrado que la aspirina disminuyó el riesgo de accidente cerebrovascular sin afectar el riesgo de infarto de miocardio (MI) o una muerte celular, un efecto diferente al que se encuentra en estudios matriculados exclusivamente o predominantemente hombres. Por lo tanto, un diferencial efecto beneficioso de la terapia con aspirina puede existir entre hombres y mujeres.

Las hormonas sexuales tienen un papel crucial en el metabolismo de los lípidos, como la lipoproteína de alta densidad y los triglicéridos (TG). Un metaanálisis ha demostrado que un aumento de 80 mg/dl en TG aumenta el riesgo cardiovascular en un 75% en mujeres pero no es tan elevado en hombres (46). La mayoría de las directrices existentes sobre evaluación de riesgos se basan únicamente en la lipoproteína de baja densidad (LDL).

Recientemente, se ha reportado experimentalmente que el polimorfismo en el receptor de estrógenos puede asociarse, de manera específica de género, con un mayor aumento de HDL con la Atorvastatina, un fármaco utilizado para reducir los niveles de colesterol. (46)

Sin embargo, las mujeres experimentaban más miopatía y rabdomiólisis, principales efectos adversos de las estatinas, al menos con cerivastatina, un agente recientemente retirado del mercado.(46)

Fármacos que actúan sobre el metabolismo energético

Muchas diferencias debido al género están presentes en el control de la energía.

Curiosamente, los cerebros de ratas machos son más sensibles a las bajas dosis de insulina, mientras que los cerebros femeninos son más sensibles a Leptina.(47)

Estas observaciones, más allá de su importancia para control del balance energético, implican que la estrategia para reducir el peso puede ser diferente en hombres y mujeres.

Además la insulina junto con el glucagón son las principales hormonas implicadas en el control de la glucemia. La insulina es la hormona hipoglucemiante producida por el páncreas. Su principal función es reducir la concentración de glucosa en sangre promoviendo su transporte al interior de las células, pero sólo actúa en este sentido sobre el tejido adiposo (adipocitos), el músculo (fibras musculares o miocitos) y el corazón (fibras cardíacas o miocardiocitos). Por su parte, el glucagón, al igual que la insulina, es una hormona peptídica que se produce en el páncreas. Su función principal es estimular la producción de glucosa por el hígado, aumentando así la glucosa en sangre. El efecto de ambas hormonas es contrapuesto y su finalidad es que los niveles de glucosa en el organismo sean adecuados para poder desarrollar las funciones. La importancia de tener unos niveles de glucemia adecuados se debe a que unas concentraciones de glucosa en sangre fuera de control pueden llevar a problemas de salud a corto plazo, como la hipoglucemia, la hiperglucemia o la cetoacidosis diabética. A largo plazo, una falta de control de la diabetes puede dañar varios órganos de importancia vital, como el corazón, los riñones, los ojos y los nervios. (47)

Se va a observar las principales diferencias de los principales fármacos utilizados para el tratamiento de la glucosa.

-Insulinas:

La terapia de reemplazo de insulina ha mejorado drásticamente la vida de personas con diabetes tipo 1. Las personas con diabetes tipo 2 también se benefician enormemente de la terapia con insulina sólo o en asociación con otros antidiabéticos orales para lograr mayor control glucémico. No se han producido diferencias entre sexo y género en los promedios máximos y no máximos de insulina entre los pacientes con diabetes tipo 1 que utilizan una bomba de insulina. Las variaciones fisiológicas de las hormonas sexuales observadas el ciclo menstrual pueden variar la demanda de insulina y afectar su sensibilidad y metabolismo de la glucosa. Por ejemplo, las mujeres en la segunda mitad de su ciclo menstrual requieren dosis de insulina más alta para mantener el control metabólico. El perfil de seguridad de la insulina parece ser diferente en los hombres y las mujeres. (48) En particular, el tratamiento con insulina se asocia con hipoglucemia, la cual ocurre con más frecuencia en las mujeres que en los hombres al menos para la diabetes tipo 2. Por lo tanto ante una misma dosificación de insulina es mucha más frecuente que este efecto

adverso se produzca en las mujeres que en los hombres. Además, la insulina puede aumentar el riesgo de fractura ósea debido a la hipoglicemia, lo que puede aumentar el riesgo de caídas, el impacto de la hipoglicemia es más relevante en las mujeres porque la osteoporosis tiene una prevalencia mayor en las mujeres que en hombres. Estos resultados sugieren mayor atención a las diferencias entre sexo y género para este tratamiento en el futuro.(47,48)

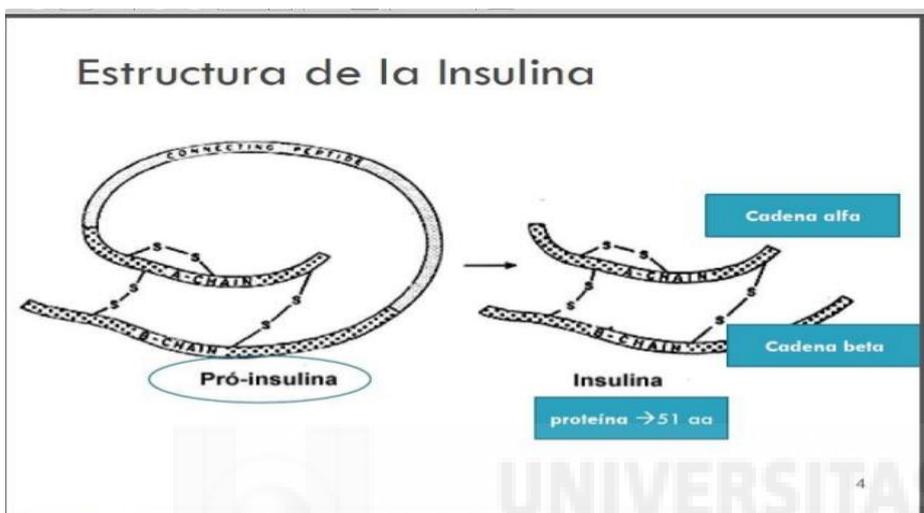


Fig 6 : Insulinas

Estructura molecular de la molécula de insulina.(47)

-Biguanidas:

El biguanida metformina es ampliamente utilizado para tratar la diabetes de tipo 2 porque inhibe la producción hepática de glucosa y la mejora la sensibilidad a la insulina. La farmacocinética de metformina no varía según el sexo y el género. (48)

-Sulfonilureas:

Las Sulfonilureas unen canales de potasio dependientes de ATP en el páncreas y aumentan la secreción de insulina. Estudios de bioequivalencia indican que las mujeres tienen una mayor exposición (16%) a glibenclámina en comparación con los hombres. Los estudios observacionales sugieren que las sulfonilureas están asociadas con un riesgo elevado de padecer cáncer y de mortalidad, probablemente relacionado con los niveles de insulina circulantes. Sólo una sulfonilurea, la glibenclámina, puede utilizarse de forma segura durante el embarazo, y representa un posible tratamiento de la diabetes gestacional.(49)

- Tiazolidinedionas:

Las tiazolidinedionas mejoran la sensibilidad de los tejidos a la insulina por actuar como agonistas selectivos de receptores de la insulina localizados en el núcleo celular. Los estudios de bioequivalencia demuestran que las mujeres tienen una mayor exposición (30%) a la pioglitazona en comparación con los hombres, lo provoca que las mujeres sufran una mayor fractura ósea. La pioglitazona presenta un perfil de seguridad diferente en hombres y mujeres. Esto es provocado porque estos fármacos actúan reduciendo la osteogénesis y la densidad ósea, y favoreciendo la diferenciación de los precursores de osteoblastos en adipocitos. Esta acción de las tiazolidinedionas hacia los osteoblastos depende de las hormonas sexuales, por lo que el riesgo de sufrir una fractura ósea se incrementa en la menopausia. (50)

- Péptido similar al glucagón-1 (GLP-1):

El péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) es un péptido liberado por el intestino delgado que potencia la secreción de insulina inducida por glucosa. Un documento reciente reporta una experiencia de la vida real con el fármaco exenatide, el cual mostró que una alta proporción de machos y hembras alcanzan el objetivo glucémico. Por último, no se observó ninguna diferencia significativa entre géneros en efectos secundarios gastrointestinales después de la terapia con exenatida. (51)

- Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4:

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 o DPP-4 son fármacos análogos peptídicos que actúan sobre la enzima DPP-4, anulando la acción inhibitoria que ésta tiene sobre las hormonas llamadas incretinas. Las incretinas son una serie de hormonas que se producen en el intestino en respuesta a la ingesta de alimentos. Uno de sus efectos más importantes es la secreción de insulina por el páncreas y la disminución en los niveles de glucosa en sangre. Por tanto, cuando la DPP-4 es inhibida, la vida media de las hormonas incretinas es mayor, pudiendo realizar sus acciones durante más tiempo. Algunos ejemplos de estos fármacos son la sitagliptina o la vildagliptina entre otros. Información sobre la influencia del sexo-género en la eficacia y los perfiles de seguridad de DPP-4 son escasos. Las principales diferencias que se provocan entre estos fármacos son farmacocinéticas. (52)

- Inhibidores de la alfa glucosidasa:

Los inhibidores de la alfa glucosidasa reducen el metabolismo del polisacárido (glucosa) en el intestino proximal. También provocan efectos secundarios, como son los gastrointestinales que reducen la adherencia al tratamiento con este tipo de fármacos como por ejemplo la acarbosa. Además estos efectos secundarios son significativamente mayores en hombres (75%) que en mujeres (25%). (53)

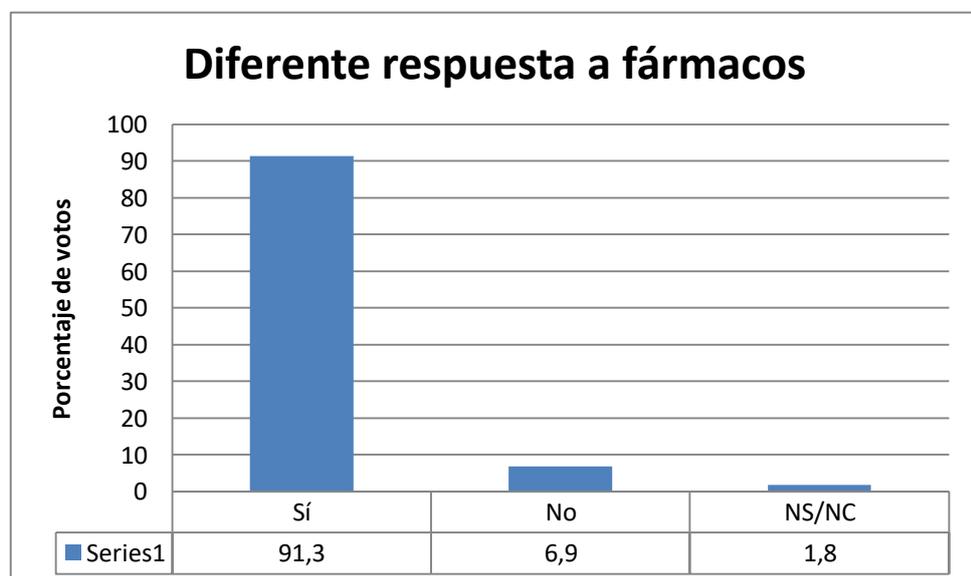
Relación del efecto placebo con el género:

Cuando aplicamos una sustancia o preparación inerte a un grupo de pacientes sin que estos lo conozcan se puede producir lo llamado efecto "placebo" en el que el tratamiento totalmente inofensivo muestra algún tipo de beneficios o por el contrario el efecto "nocebo" en el que se muestran efectos dañinos o tóxicos. Apenas hay estudios en los que se trata la influencia del sexo en el efecto placebo, no obstante de acuerdo a un estudio realizado por Rickels, se observa que las mujeres muestran efectos secundarios tanto con el placebo como con el fármaco activo, mientras que los hombres únicamente con el fármaco activo. Años más tarde se ha demostrado que las mujeres responden menos al placebo que los hombres. Sin embargo hace falta realizar ensayos clínicos correctamente realizados para valorar la influencia del sexo en el efecto placebo. (54)

Cuestionario:

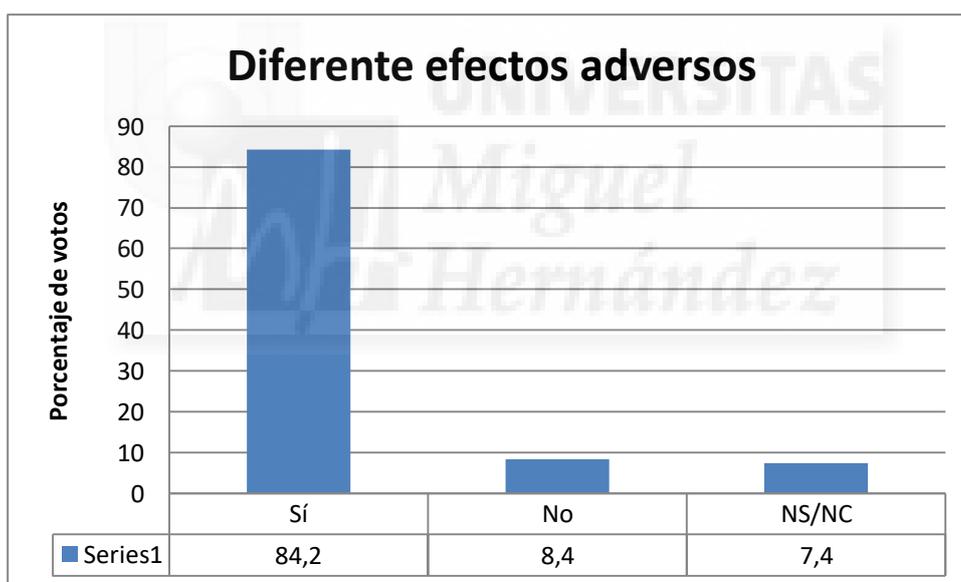
A continuación se va a hacer un cuestionario para conocer la opinión respecto a la diferente respuesta a los fármacos entre el hombre y la mujer en la comunidad farmacéutica. La encuesta se realizó en el barrio de carrus de Elche, tomando una muestra representativa de farmacias. La importancia de realizar este tipo de cuestionarios radica en que es necesario conocer lo que saben los farmacéuticos acerca de este tipo de aspectos y concienciarlos como profesionales en los medicamentos que es beneficioso realizar una individualización de dosis.

1- ¿Conoce que hay diferente respuesta a los fármacos entre hombres y mujeres?:



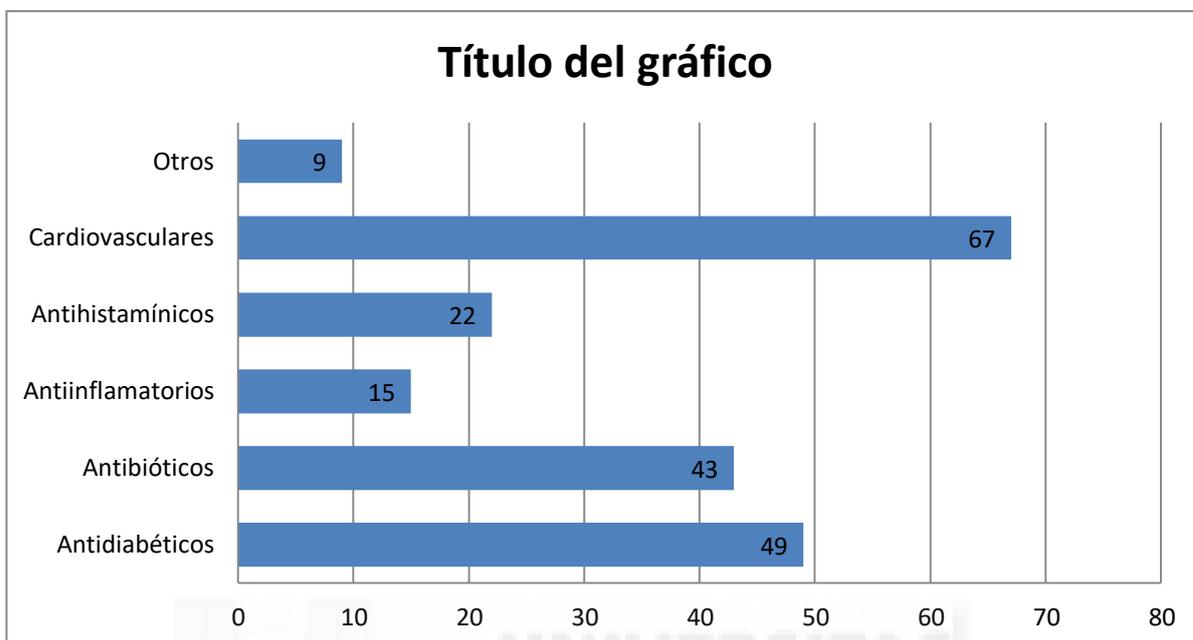
Como podemos observar en la gráfica, el 91,3% del total de personas entrevistadas conocen que hay diferente respuesta a los fármacos entre los hombres y las mujeres, el 6,9% de las personas entrevistadas no lo conocía mientras que solo el 1,8% de las personas eligió no contestar a la pregunta. Los resultados muestran cómo la mayoría de los farmacéuticos sí que conocen que hay diferencia en la respuesta a los medicamentos, aunque a la hora de dispensar los medicamentos comentan que no pueden hacer mucho al respecto, ya que los encargados de realizar la prescripción de medicamentos son los médicos. Además, también apuntan como en los prospectos de los medicamentos las dosificaciones las ponen por peso o por edad no teniendo en cuenta el sexo a la hora de dosificar un fármaco, lo que sugiere que no hay estudios género-dependiente correctamente realizados a la hora de tener en cuenta las dosificaciones de los fármacos.

2- ¿Conoce si la causa de estas diferencias entre hombre y mujer pueden provocar efectos adversos diferentes ante una misma dosificación de un fármaco?



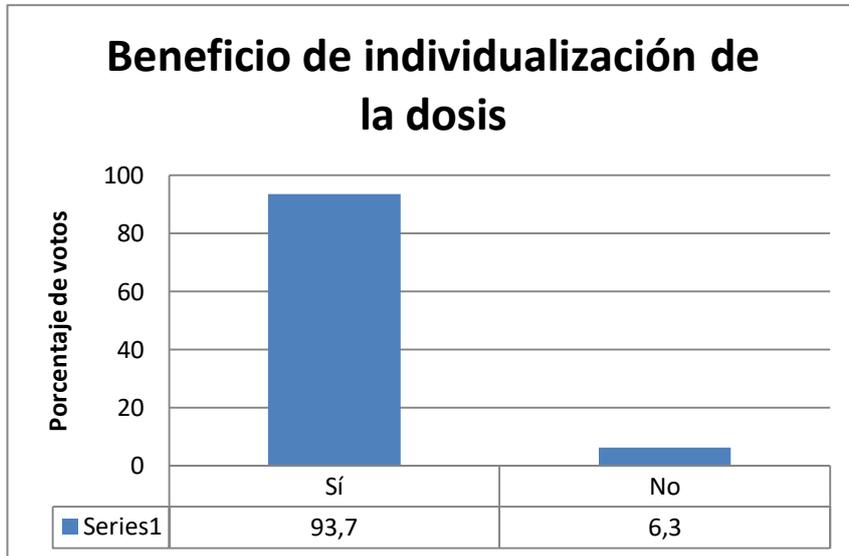
El 84,2% de los entrevistados contestó que sí, el 8,4% que no mientras que el 7,4% eligió no contestar. Analizando los datos podemos observar como la mayoría de farmacéuticos considera que debería individualizarse las dosis, ya que como hemos podido comprobar a lo largo del trabajo las mujeres son más susceptibles a padecer los efectos adversos de los medicamentos. También se destaca el número notable de farmacéuticos que eligió no responder a la pregunta o no lo conocía, probablemente porque a lo largo de su carrera profesional no se habían planteado cuestiones de este tipo o desconocen que en los ensayos de laboratorio con modelos animales y clínicos las hembras son excluidas en la mayoría de los casos.

3- En cuál de los siguientes grupos cree que puede haber más diferencia influenciada por el sexo: (puede señalar más de una opción):



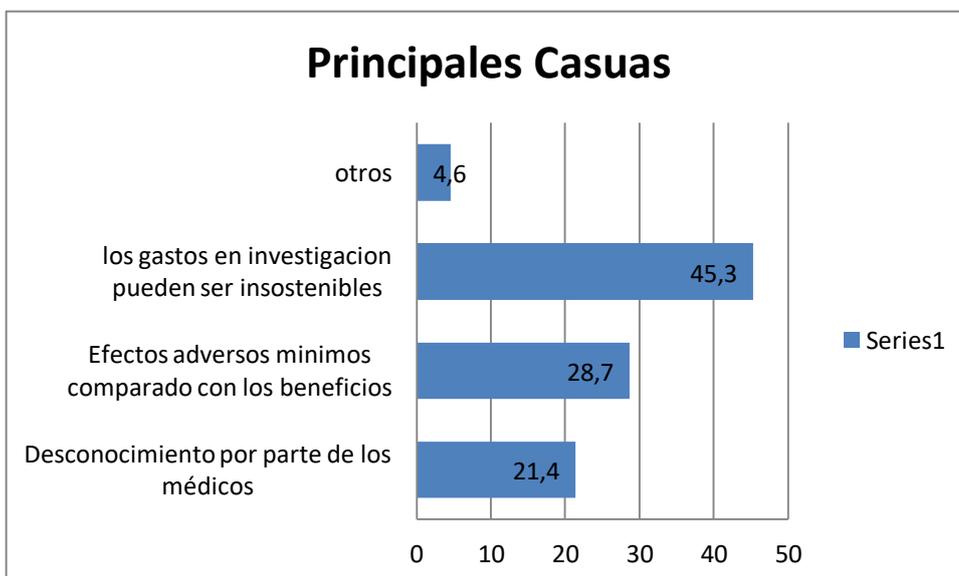
Analizando los datos de la gráfica observamos cómo es la pregunta de la encuesta que más diversidad de opinión muestra. El grupo de fármacos de cardiovasculares es el que más votos ha recibido con un total de 67 votos, probablemente porque es una medicación demasiado delicada y en muchas ocasiones hay que realizar un estrecho control médico. Por detrás de este grupo de fármacos hay dos grupos con votos muy similares, los antibióticos con 43 votos y los antidiabéticos con 49 votos y por último están los antiinflamatorios con 15 votos y los antihistamínicos con 22 votos. Por otra parte destacar que 9 farmacéuticos eligieron otros grupos señalando que habría más diferencia con antidepresivos o ansiolíticos. De estos resultados y de acuerdo a lo que hemos podido observar a lo largo del trabajo realizado, en el que se observa que las diferencias más notables se producen con los fármacos cardiovasculares y los antidiabéticos, podemos concluir que efectivamente el colectivo de farmacéuticos conoce o sabría identificar qué fármacos son más susceptibles en su dependencia al género. Por otra parte, destacar la gran cantidad de votos que ha recibido el grupo de antibióticos. Probablemente esto es debido a la campaña que hay actualmente en la que se intenta promover el uso correcto y adecuado de los antibióticos, lo que ha hecho que varios farmacéuticos se decantaran por esta opción.

4- Considera que sería beneficioso la individualización de las dosis influenciada por el sexo:



El 92,9% de los entrevistados dijo que sí que era beneficioso mientras que el 7,1% respondió que no. Muchos farmacéuticos apuntaron a que al tener una dosis individualiza probablemente consigas alcanzar más rápidamente los objetivos terapéuticos evitando posibles efectos adversos ya que te aseguras que ni la dosis sea insuficiente provocando que no alcanzar el objetivo y desarrollar posibles resistencias como la que hay actualmente con los antibióticos, ni excesiva que pueda provocar toxicidad. Los farmacéuticos que apuntaron que no, contestaron que a pesar de que sí que hay diferencias fisiológicas, los efectos que puede provocar la individualización consideran son mínimos ya que nunca provocaría un efecto adverso tan significativo que pudiera suponer graves problemas a la salud.

5- ¿Cuál consideras la principal causa de que estas tareas no se lleve a cabo?



En esta cuestión se señaló como principal causa que los gastos en investigación pueden llegar a ser insostenibles con un 45,3% de los votos, el 28,3% señaló que los médicos no tienen una adecuada formación en este tipo de aspectos, mientras que el 21,4% señaló que los efectos adversos provocados son mínimos con los efectos beneficiosos que se pueden alcanzar. Por último el 4,6% señaló otras causas, muchos de ellos apuntaban a la inestabilidad política de la que goza el país en la actualidad, que dificulta la realización de mejoras en la sanidad.

6- ¿Considera que sería necesaria una mayor formación acerca de estos aspectos en las universidades?



El 100% de los entrevistados piensan que sí, que es necesario una formación más exhaustiva en las universidades. Tanto los que creían que había diferencia como los que no, pensaban que siempre es bueno realizar mayor formación en todos los ámbitos sobre todo con las futuras generaciones de farmacéuticos, así como también señalan la importancia de que el farmacéutico tenga más participación en el equipo multidisciplinar por el bien del paciente.

Conclusiones:

- Las diferencias tanto farmacodinámicas como farmacocinéticas en el hombre y la mujer juegan un papel clave en la respuesta a los fármacos.
- Necesidad de realizar ensayos clínicos correctamente realizados en los que las mujeres sean incluidas para que éstos sean validos para toda la población.
- Las mujeres son más susceptibles a padecer efectos adversos a los medicamentos que los hombres.
- Los fármacos cardiovasculares y antidiabéticos son los grupos más afectados por las diferencias del género.

-La comunidad farmacéutica conoce tanto que hay diferencias en la respuesta a los fármacos entre los hombres y las mujeres como que los efectos adversos también afectan de una manera diferente, lo que coincide con lo que hemos visto en el trabajo.

-Con respecto a la pregunta 3 del cuestionario, se observa como los farmacéuticos conocen que los fármacos cardiovasculares y los antidiabéticos son los que más diferencia influencia por el sexo podemos encontrar, lo que nos muestra como la comunidad farmacéutica conoce en que grupos de fármacos es más probable que ocurran estas diferencias.

-Con respecto a la pregunta 4 del cuestionario, la comunidad de farmacéuticos se muestra a favor de la realizar una individualización de las dosis influenciadas por el sexo, lo que en mi opinión en muchos casos pueden suponer que se ahorra mucho dinero debido a gastos de hospitalización, además también podría suponer una mejora en la adherencia a los tratamientos, ya que si las mujeres (principales afectadas por las RAMS) no sufren efectos adversos al tomar la medicación, todas cumplirían el tratamiento de acuerdo a las pautas del médico.

- Con respecto a la pregunta del cuestionario en la que señalan que los gastos de investigación pueden ser insostenibles, puede ser una llamada de atención para el estado, ya que son los encargados de regular la aceptación de los ensayos clínicos por parte de las farmacéuticas, ya que realizar ensayos clínicos como los que se realizan actualmente en la que en muchas ocasiones las mujeres son omitidas puede provocar que estos no sean validos para ellas, esto puede desencadenar en que sufran efectos adversos que finalmente aumentan los costes en sanidad, los cuales se podrían evitar si los estudios hubiesen sido realizados de una manera correcta .

-Por último, los farmacéuticos están de acuerdo en que es necesaria una mayor formación en las universidades ya que todo lo que sirva para incrementar los conocimientos es útil para todos.

Bibliografía

1-Portalfarma.com.Origen de los medicamentos [sede web].Madrid:Portalfarma.com;2002.[actualizada el 6 de abril de 2019; acceso 15 de abril de 2019]. Disponible en:<https://www.portalfarma.com>

- 2- Neville MM, Geppert J, Min Y, Grimble G, Crawford MA, Ghebremeskel K. Dietary fat intake, body composition and blood lipids of university men and women. *Nutr Health* 2012;21(3):173-85
- 3- Ochs H, Greenblatt D, Divol M, et al. Diazepam kinetics in relation to age and sex. *Pharmacology* 1981;23:24-30
- 4- Greenblatt DJ, Allen MD, Harmatz JS, et al. Diazepam disposition determinants. *Clin Pharmacol Ther* 1980;27: 301-12.
- 5- Greenblatt DJ, Sellers EM, Shader RI. Drug therapy: drug disposition in old age. *N Engl J Med* 1982;306(18):1081-8
- 6-Verbeeck R, Cardinal JA, Wallace S. Effect of age and sex on the plasma binding of acidic and basic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;27:91
- 7- Beierle I, Meibohm B, Derendorf H. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999;37:529-47.
- 8-Pergolizzi JV Jr, Taylor R Jr, Raffa RB, et al. Fast-acting sublingual zolpidem for middle-of-the-night wakefulness. *Sleep Disord*. 2014;2014: 527109.
- 9-Verster JC, Roth T. Gender differences in highway driving performance after administration of sleep medication: a review of the literature. *Traffic Inj Prev*. 2012;13:286-292.
- 10-Pinnow E, Sharma P, Parekh A, et al. Increasing participation of women in early phase clinical trials approved by the FDA. *Womens Health Issues*. 2009;19:89-93.
- 11- Spoletini I, Vitale C, Malorni W, Rosano GM. Sex differences in drug effects: interaction with sex hormones in adult life. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;214:91-105.
- 12-Y.Zopf,C.Rabe,A.Neubert,E.G.Hahn,and H.Dorman, ``risk factors associated with adverse drug reactions following hospital admisión: a prospective analysis of 907 patients in two German university hospitals,´´ *Drug safety*, vol.31, no.9, pp.789-798,208.
- 13- A.L H. J. Aarnoudse, J.P. Dieleman, and B. H. C.Striker, ``Age-and gender-specific incidence of hospitalisation for digoxin intoxication,´´ *Drug Safety*, vol.30, no.5, pp. 431-436,2007
- 14- Arribas M. ``Diseño y validación de cuestionarios´´. *Matronas profesión*,vol5, no17, pp-23-9,2004.
- 15-Generalidades de la farmacocinética [sede web].Barcelona:msd.com;2005.[actualizada 10 de septiembre de 2018; acceso 15 de abril de 2019].Disponible en:<http://www.msd.com>
- 16 -Eupati.eu.com.Farmacocinética[sede web].Madrid:Eupati.com;2012.[actualizada 15 de febrero de 2019, accesi 15 de abril de 2019].Disponible en <http://www.eupati.eu/es/glosary/farmacocinética>
- 17- Tanaka E. Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance. *J Clin Pharm Ther* 1999;24:339-46
- 18- Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics [published correction appears in *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:732]. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:107-121

- 19-slideserve.com.Insulina.La coruña:slideserve;2008.[actualizada 10 de septiembre de 2016, acceso 15 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.slideserve.com/lixue/bolilla-2-1parte>
- 20- Nafziger AN, Bertino Jr JS. Sex-related differences in theophylline pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:97–100.
- 21- Bruno R, Vivier N, Montay G, Le Liboux A, Powe LK, Delumeau JC, et al. Population pharmacokinetics of riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:518–26.
- 22- Guengerich FP. Cytochrome P-450 3A4: regulation and role in drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999;39:1–17.
- 23- Cummins CL, Wu CY, Benet LZ. Sex-related differences in the clearance of cytochrome P450 3A4 substrates may be caused by P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:474–89.
- 24- Tanaka E. Clinically important pharmacokinetic drug–drug interactions: role of cytochrome P450 enzymes. *J Clin Pharm Ther* 1998;23:403–16.
- 25- Abernethy DR, Greenblatt DJ, Shader RI. Imipramine and desipramine disposition in the elderly. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;232:183–8.
- 26- Meibohm B, Beierle I, Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics? *Clin Pharmacokinet* 2002;41:329–42.
- 27- Kim RB, O’Shea D. Interindividual variability of chlorzoxazone 6-hydroxylation in men and women and its relationship to CYP2E1 genetic polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:645–55.
- 28- Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:143-157.
- 29- Mackenzie PI, Bock KW, Burchell B, et al. Nomenclature update for the mammalian UDP glycosyltransferase (UGT) gene superfamily. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15:677-685.
- 30- Court MH, Hao Q, Krishnaswamy S, et al. UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B15 pharmacogenetics: UGT2B15 D85Y genotype and gender are major determinants of oxazepam glucuronidation by human liver. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;310:656-665.
- 31- Godfrey C, Sweeney K, Miller K, Hamilton R, Kremer J. The population pharmacokinetics of long-term methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:369–76.
- 32- Reyes JL, Melendez E, Alegria A, Jaramillo-Juarez F. Influence of sex differences on the renal secretion of organic anions. *Endocrinology*. 1998;139:1581–7.
- 33- Accesmedicina.mhsmedical.com. Farmacología general. Una guía de estudio. Madrid: accesmedicina; 2007. [actualizada 10 de septiembre de 2018, acceso 15 de abril de 2019]. Disponible en: <https://accesmedicina.mhsmedical.com>
- 34- Kaasinen V e. Age-related loss of extrastriatal dopamine D(2) -like receptors in women. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2019 [cited 9 May 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1206561247>. Beierle I e. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2019 [cited 9 May 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10584975%5Buid%5D>
- 35- Dluzen DE e. Relationships among gender, age, time, and temperature in methamphetamine-induced striatal dopaminergic neurotoxicity. - PubMed - NCBI [Internet].

Ncbi.nlm.nih.gov. 2019 [cited 9 May 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20211701%5Buid%5D>

36- Psicoactiva.com. La dopamina efectos fisiológicos [sede web]. Barcelona: psicoactiva-com; 2017. [actualizado 10 de marzo de 2019; acceso 15 de abril de 2019]. Disponible en : <http://www.p psicoactiva.com>

37- T N. Neuroendocrine, Autonomic, and Metabolic Responses to an Orexin Antagonist, Suvorexant, in Psychiatric Patients with Insomnia. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2019 [cited 9 May 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28584695%5Buid%5D>

38- Brambilla F, Mellado C, Alciati A, Pisu MG, Purdy RH, Zanone S, et al. Plasma concentrations of anxiolytic neuroactive steroids in men with panic disorder. *Psychiatry Res* 2005;135:185–90.

39- Brady KT, Randall CL. Gender differences in substance use disorders. *Psychiatr Clin N Am* 1999;22:241–52.

40- Sheifer SE, Canos MR, Weinfurt KP, Arora UK, Mendelsohn FO, Gersh BJ, et al. Sex differences in coronary artery size assessed by intravascular ultrasound. *Am Heart J* 2000;139:649–53

41-Aboutespanol.com. El corazón, como funciona y sus partes [sede web]. Madrid:aboutespanol.com;2010.[actualizado 7 de febrero de 2019; acceso 15 de abril de 2019]. Disponible en:<http://www.aboutesnol.com>

42- Harris DJ, Douglas PS. Enrollment of women in cardiovascular clinical trials funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *N Engl JMed* 2000;343:475–80.

43- Luzier AB, Killian A, Wilton JH, Wilson MF, Forrest A, Kazierad DJ. Gender-related effects of metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:594–601.

44- Becker DM, Segal J, Vaidya D, Yanek LR, Herrera-Galeano JE, Bray PF, et al. Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy. *JAMA* 2006;295:1420–7.

45- Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, BrooksL, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88:230–5.

46- Jochmann N, Stangl K, Garbe E, Baumann G, Stangl V. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *EurHeart J* 2005;26:1585–95.

47-Slideserve.com. Insulina [sede web]. La coruña: slideserve; 2008. [actualizada 10 de septiembre de 2016, acceso 15 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.slideserve.com/lixue/bolilla-2-1parte>.

48- Graham TA, McDonald SA, Wright NA. Field cancerization in the GI tract. *Future Oncol* 2011;7(8):981-93.

49- Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343(16):1134-8.

50- Benvenuti S, Cellai I, Luciani P, et al. Rosiglitazone stimulates adipogenesis and

decreases osteoblastogenesis in human mesenchymal stem cells. J Endocrinol Invest 2007;30(9):RC26-30282.

51-Anichini R, Cosimi S, Di Carlo A, et al. Gender difference in response predictors after 1-year exenatide therapy twice daily in type 2 diabetic patients: a real world experience. Diabetes Metab Syndr Obes 2013;6:123-9

52-Halimi S, Raccach D, Schweizer A, Dejager S. Role of vildagliptin in managing type 2 diabetes mellitus in the elderly. Curr Med Res Opin 2010;26(7):1647-56

53-Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002;359(9323):2072-7

54-Rickels K. Some comments on non-drug factors in psychiatric drug therapy. Psychosomatics 1965;6:303-9.

Anexo 1:

CUESTIONARIO: Diferente respuesta a los fármacos en hombres y mujeres:

1- ¿Conoce que hay diferente respuesta a los fármacos entre hombres y mujeres?:

Sí

No

No sabe/no contesta

2- ¿Conoce si la causa de estas diferencias entre hombre y mujer pueden provocar efectos adversos diferentes ante una misma dosificación de un fármaco?

Sí

No

No sabe/no contesta

3- En cuál de los siguientes grupos crees que puede haber más diferencia influenciada por el sexo: (puede señalar más de una opción):

Antidiabéticos

Antibióticos

Antiinflamatorios

Antihistamínicos

Cardiovasculares

Otros

4- Considera que sería beneficioso la individualización de las dosis influenciada por el sexo:

Sí

No

5- ¿Cuál consideras la principal causa de que estas tareas no se lleve a cabo?

Desconocimiento por parte de los médicos

Los efectos adversos provocados son mínimos si se comparan los beneficios que puede provocar

Los gastos en investigación pueden llegar a ser insostenibles

Otras

6- ¿Considera que sería necesaria una mayor formación acerca de estos aspectos en las universidades?

Sí

No

