

Diferencias de género en la acción de los fármacos habituales en el manejo de la diabetes

María Belén Pina Gadea

Farmacéutica de Atención Primaria. Sector Zaragoza II

Antes de abordar el efecto diferente de los fármacos cardiovasculares en las mujeres es imprescindible hacer una revisión general del impacto del género en la farmacocinética y farmacodinamia de cualquier fármaco, para facilitar la comprensión de las diferencias que existen entre mujer y hombre¹⁻⁶ (figura 1).

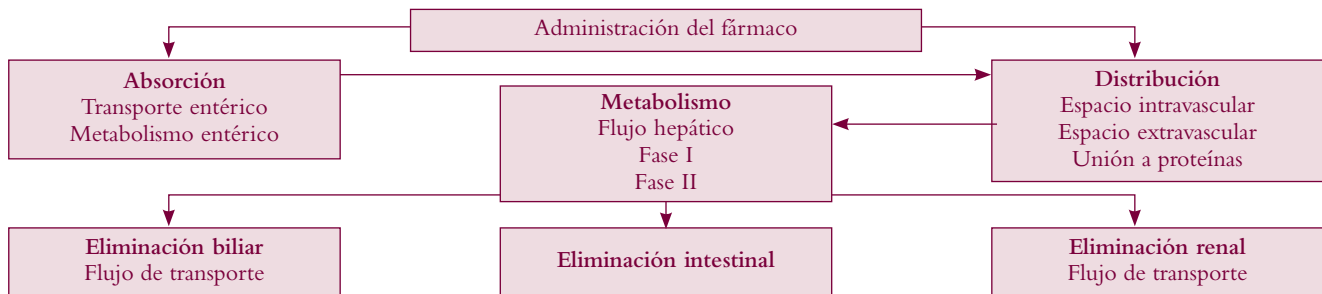
El interés teórico derivado de estas consideraciones disminuye por la falta de repercusión en los estudios clínicos, justificada por la escasa representación de la mujer en ellos, y, como consecuencia, la reducida aplicabilidad en la práctica clínica. Por ello la conclusión final es siempre: «Son necesarios más estudios que

profundicen en el estudio del tema», estudios que nunca llegan a realizarse. Pero hay dos casos paradigmáticos que vamos a analizar en los que las diferencias de género en relación con el efecto de los fármacos ha quedado establecida. Por último, haremos alguna otra consideración adicional.

EL CASO DE LAS ESTATINAS

Es conocido desde hace mucho tiempo, pero recurrentemente ignorado, que el efecto de las estatinas en las mujeres es

Figura 1. Impacto del género en la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos



Absorción

- Tránsito intestinal más lento
- Menos secreción gástrica de ácido
- Menos transportadores y enzimas para fármacos
- Tasa de absorción más baja
- Composición corporal
- Menor peso corporal, tamaño de los órganos y flujo sanguíneo

Distribución

- Mayor grasa corporal y menor contenido en agua (volumen de distribución para fármacos lipófilos mayor, y menos para fármacos hidrosolubles)
- Menos α 1-glicoproteína
- Menor flujo cardíaco

Eliminación

- Menor flujo renal sanguíneo, de filtrado glomerular, de eliminación tubular y de reabsorción
- Aclaramiento y eliminación de fármacos menor
- Semivida de eliminación mayor

Otros factores

- Diferencias en peso cardíaco, flujo cardíaco, volumen plasmático y flujo sanguíneo periférico

Enzima	Actividad enzimática por sexo
CYP 1A2	H > M
CYP 2A6	W > H
CYP 2B6	M > H
CYP 2C9	M = H
CYP 2C19	M = H
CYP 2D6	Mayoritariamente
CYP 3A4	M > H
UDP-Glucuronosiltransferasa	H > M
Sulfotransferasa	H > M
N-acetiltransferasa	M > H
Metiltransferasa	H > M

Del documento de consenso de la European Society of Cardiology⁵.

distinto: disminuye en menor medida los niveles de colesterol⁷, además de ser menos beneficioso, y, posiblemente, sus efectos secundarios sean algo más frecuentes y de mayor intensidad.

Estas características son especialmente evidentes en prevención primaria, y por ello es en el colectivo de mujeres en esta situación donde se produce el mayor nicho de ineficiencia y de probable mala utilización. Rosenberg et al.⁸ analizan esta situación y, basándose en el metanálisis de Petretta et al.⁹, concluyen que en prevención primaria las estatinas no reducen la mortalidad cardiovascular en las mujeres y, mucho menos, la mortalidad total (figura 2).

Como consecuencia, sugieren a la Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration que al dar sus datos realicen un análisis por género. La excepción serían las mujeres con diabetes cuyo riesgo aumenta por esa circunstancia ya antes de la menopausia y cuya decisión de tratamiento es menos clara. Incluso un trabajo de Eisenberg y Wells¹⁰ avisa de la posible problemática legal de recetar estatinas a mujeres de riesgo cardiovascular bajo-medio.

Otros estudios como el Heart Protection Study (HPS), el Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) y el Primary Prevention of Cardiovascular Disease with Pravastatin in Japan (MEGA) no contribuyen a aclarar el efecto de las estatinas en las mujeres al incluir a pacientes en prevención primaria y secundaria.

Paradójicamente, en prevención secundaria, donde las diferencias si existen son menores, se aprecia un infratratamiento de las mujeres que ya han sufrido un evento cardiovascular. Y en este caso el tratamiento con estatinas puede ser efectivo en reducir eventos y mortalidad cardiovascular, pero no mortalidad total, que incluso puede estar incrementada¹¹.

Ello es evidente en el conocido estudio Treating to New Targets (TNT)¹², en el grupo de tratamiento intensivo con 80 mg de atorvastatina. Resultados similares encontramos en otros estudios de prevención secundaria con tratamiento intensivo, como el PROVE-IT o SPARCL¹²⁻¹⁴.

En este punto se ha creado mucha confusión y se han diseñado eslóganes en los que se ha remarcado que el tratamiento es igualmente efectivo en ambos sexos, apoyándose, sin embargo, en estudios en los que se concluía que no hay beneficio para ictus o mortalidad total en el caso de las mujeres¹⁵ y otros de una manera aún más sibilina, retorciendo la estadística¹⁶ para confirmar la equivalencia de efectos en ambos géneros, que también fue convenientemente contestado por la Dra. Lori Mosca¹⁷.

Como datos más recientes, el metanálisis de la CTT Collaboration (en el que se incluye a pacientes tanto en prevención primaria como secundaria tratados con tratamiento intensivo, tratamiento convencional e incluso placebo) señala en su *abstract* la similitud de efectos en ambos sexos¹⁸. Sin embargo, en el editorial la Dra. Mosca¹⁹ hace una crítica de la metodología y de las conclusiones, manteniendo el menor efecto terapéutico de las estatinas en mujeres.

EL CASO DE LOS ANTIAGREGANTES

Los antiagregantes están siendo recomendados de una manera más restrictiva en las recientes guías y también parecen ser menos efectivos en el caso de la mujer. Entre las razones invocadas se esgrime la distinta reactividad plaquetaria²⁰, sobre todo en situaciones de estrés y que se comprueba también con la doble antiagregación²¹, lo que ha hecho poner en entredicho el papel del ácido acetilsalicílico en la mujer.

El trabajo más influyente que mostró las diferencias más importantes es el de Ridkter et al.²², que demostró que el ácido acetilsalicílico no prevenía la enfermedad isquémica cardíaca en las mujeres (figura 3).

Desde entonces los metanálisis se hacen distinguiendo entre géneros y mantienen las mismas tendencias²³⁻²⁵.

En el caso del clopidogrel, un metanálisis por sexos encuentra un resultado contrario: protección para la mujer en el

Figura 2. Eventos cardiovasculares en mujeres tratadas y no tratadas con estatinas (modificada de Petretta et al.⁹)

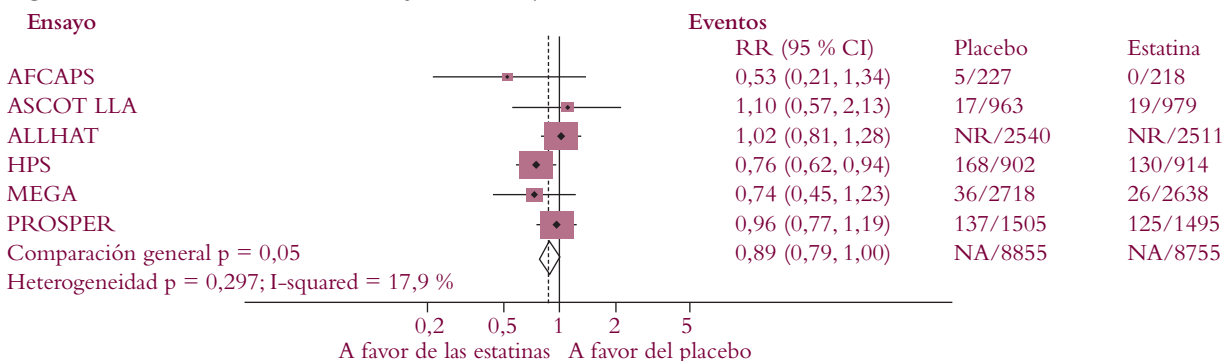
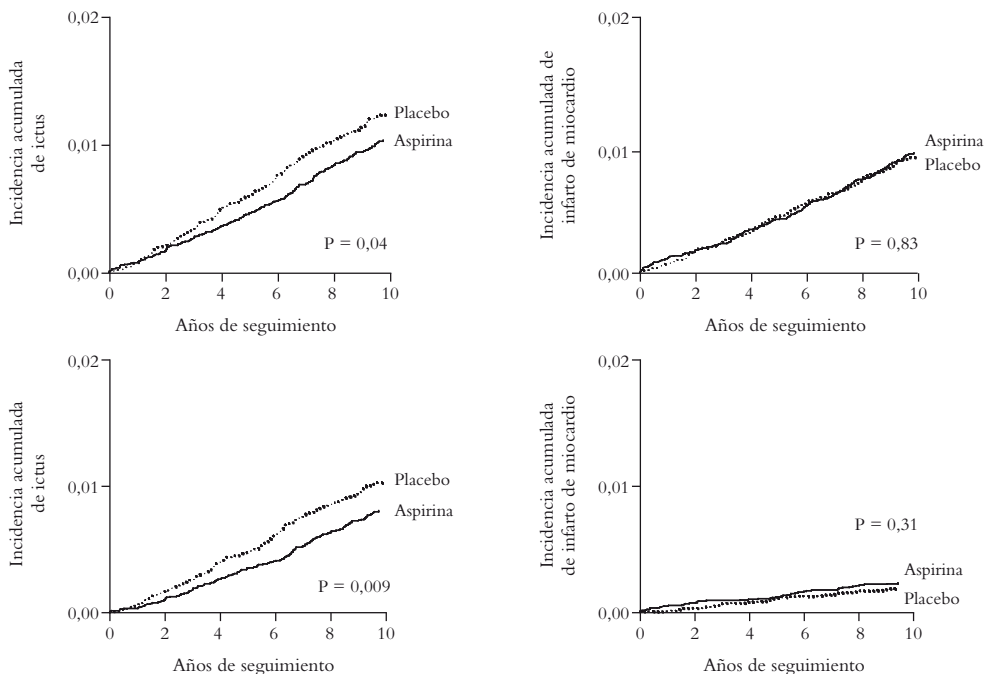


Figura 3. Efecto del ácido acetilsalicílico en el ictus e infarto de miocardio en las mujeres. Modificado de Ridkter et al.²²



infarto de miocardio y ausencia de esta para el ictus. Los resultados son sensiblemente mejores en el caso de los hombres²⁶.

EL CASO DE LA HIPERTENSIÓN

A pesar de la existencia de diferencias por sexo en la absorción, transportadores como la P glucoproteína, procesos metabólicos como los relacionados con el citocromo P450, procesos de aclaramiento como la excreción renal y otros parámetros farmacocinéticos y en la influencia de hormonas sexuales como los estrógenos o la testosterona en la regulación de algunos procesos metabólicos enzimáticos en la mayoría de los grupos farmacológicos (antagonistas del calcio, β-bloqueantes, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o bloqueadores de la acción de la angiotensina), su repercusión clínica parece ser escasa, y, seguramente, son más importantes las variaciones interindividuales que las atribuidas al sexo²⁷.

Un primer metanálisis²⁸ que incluía a 20 802 mujeres y 19 975 varones reclutados entre 1972 y 1990 mostró que, en términos de riesgo relativo, los beneficios del tratamiento eran similares en ambos sexos, aunque, lógicamente, la reducción absoluta del riesgo dependía del riesgo basal. La mayor limitación de este trabajo consistió en que los fármacos utilizados fueron únicamente diuréticos y β-bloqueantes, los presentes en aquellos años.

Conclusiones similares encontramos en el metanálisis de Turnbull et al.²⁹, auténtico referente en el tema en su análisis

de 31 estudios aleatorizados que incluyó a 103 268 hombres y 87 349 mujeres. En las reducciones de las cifras tensionales y en la variable principal de eventos cardiovasculares no pudieron encontrar diferencias, tanto en monoterapia como en distintas combinaciones de fármacos. En este caso la limitación en sus conclusiones viene dada por las diferencias en el tipo de población, los criterios de inclusión y exclusión, la realización en distintos períodos de tiempo e incluso la no presencia de algunos estudios muy recientes en el momento de la realización del metanálisis.

Pero en la práctica los fármacos se utilizan de una manera distinta en hombres y mujeres, y es la conclusión a la que llegan Barrios et al.³⁰ tras analizar el metanálisis mencionado anteriormente. Una reciente revisión parece reafirmar el sentido de sus palabras³¹.

PUNTOS CLAVE

- Existen diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre ambos sexos que probablemente afectan al efecto de los fármacos, tanto en su eficacia como en los efectos secundarios.
- El diseño de los estudios y la falta de representatividad de la mujer en ellos, sobre todo en los cardiovasculares, impiden llegar a conclusiones sólidas.
- El caso de las estatinas y del ácido acetilsalicílico es el ejemplo más evidente, aunque sus conclusiones no son habitualmente llevadas a la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mattison D. Pharmacokinetics in real life: sex and gender differences. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2013;20:e340-9.
2. Jochmann N, Stangl K, Garbe E, Baumann G, Stangl V. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2005;26:1585-95.
3. Anderson G. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? *Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. J Womens Health (Larchmt)* 2005;14:19-29.
4. Franconi F, Campesi I. Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. *Br J Pharmacol* 2014;171:580-94.
5. Rosano G, Lewis B, Agewall S, Wassmann S, Vitale C, Tamargo J. Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC. *Eur Heart J* 2015;36:2677-80.
6. Gartlehner G, Chapman A, Strobelberger M, Thaler K. Differences in efficacy and safety of pharmaceutical treatments between men and women: an umbrella review. *PLoS One* 2010;5:e11895.
7. Mombelli G, Bosio R, Calabresi L, Magni P, Pavanello C, Pazzucconi F, et al. Gender-related lipid and/or lipoprotein responses to statins in subjects in primary and secondary prevention. *J Clin Lipidol* 2015;9:226-33.
8. Rosenberg H, Mascitelli L, Pezzetta F, Goldstein M. Statin therapy in women: concerns and caution. *Int J Cardiol* 2010;144:145-7.
9. Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010;138:25-31.
10. Eisenberg T, Wells MT. Statins and adverse cardiovascular events in moderate-risk females: a statistical and legal analysis with implications for FDA preemption claims. *J Empir Leg Stud* 2008;5:507-50.
11. Walsh J, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004;291:2243-52.
12. Wenger NK, Lewis SJ, Welty FK, Herrington DM, Bittner V; TNT Steering Committee and Investigators. Beneficial effects of aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering in women with stable coronary heart disease in the Treating to New Targets (TNT) study. *Heart* 2008;94:434-9.
13. Truong QA, Murphy SA, McCabe CH, Armani A, Cannon CP. Benefit of intensive statin therapy in women: results from PROVE IT-TIMI 22. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:328-36.
14. Goldstein LB, Amarenco P, Lamonte M, Gilbert S, Messig M, Callahan A, et al.; SPARCL Investigators. Relative effects of statin therapy on stroke and cardiovascular events in men and women: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Study. *Stroke* 2008;39:2444-8.
15. Gutiérrez J, Ramírez G, Rundek T, Sacco R. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events. A sex-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:909-19.
16. Kostis W, Cheng J, Dobrzynski J, Cabrera J, Kostis J. Meta-analysis of statin effects in women versus men. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:572-82.
17. Mosca L. Controversy and consensus about statin use it is not about the sex. *JACC* 2012;59:583-4.
18. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397-405.
19. Mosca L. Sex, statins, and statistics *Lancet* 2015;385:1368-9.
20. Breet N, Sluman M, Van Berkel M, Van Werkum J, Bouman H. Effect of gender difference on platelet reactivity. *Neth Heart J* 2011;19:451-7.
21. Verdoia M, Pergolini P, Rolla R, Nardin M, Barbieri L. Gender differences in platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30:143-50.
22. Ridker P, Cook N, Lee I-M, Gordon D, Gaziano J, Manson J, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Eng J Med* 2005;352:1293-304.
23. Berger J, Roncaglioni M, Avanzini F, Tognoni G, Brown D. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-13.
24. Xie M, Shan Z, Zhang Y, Chen S, Yang W, Bao W, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events: meta-analysis of randomized controlled trials and subgroup analysis by sex and diabetes status. *PLoS One* 2014;9:e90286.
25. Dorresteyn J, Visseren F, Ridker P, Paynter N, Wassink A, Buring J. Aspirin for primary prevention of vascular events in women: individualized prediction of treatment effects. *Eur Heart J* 2011;32:2962-9.
26. Berger J, Bhatt D, Cannon C, Zhengming Z, Topol E. The relative efficacy and safety of clopidogrel in women and men. A sex-specific collaborative meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1935-45.
27. Ueno K, Sat H. Sex-related differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-hypertensive drugs. *Hypertens Res* 2012;35:245-50.
28. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. *Ann Intern Med* 1997;126:761-7.
29. Turnbull F, Woodward M, Neal B, Barzi F, Ninomiya T, Chalmers J, et al.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:2669-80.
30. Barrios V, Escobar C, Echarri R, Jiménez-Nacher JJ. Antihypertensive drugs in daily clinical practice: are there differences between genders? *Eur Heart J* 2009;30:624.
31. Kautzky-Willer A, Harreiter J. Sex and gender differences in therapy of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;131:230-41.