



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

SEXO, GÉNERO, ENFERMEDAD

Discurso de recepción de la Académica de Número Electa

Ilma. Sra. Dra. D^{ña} María Teresa Climent Catalá

Discurso de contestación del Académico de Número

Ilmo Sr. Dr. D. Agustín Llopis González

Leídos en Valencia el día 23 de junio de 2021

Sexo, género, enfermedad

© María Teresa Climent Catalá. 2021
I.S.B.N. 978-84-09-31007-4

Edición e impresión:
Art Gráfico, Fotografía y Artes Gráficas S.L.
C/ San Francisco de Borja, 12 bajo. 46007 Valencia
www.artgrafic.es · correo@artgrafic.es · 96 384 13 10

Impreso en España
Valencia, 2021

Este libro no podrá ser reproducido, ni total ni parcialmente, sin el permiso previo y por escrito de su autor. Ninguna de las partes de la misma puede ser reproducida, almacenada ni transmitida en ninguna forma ni por medio alguno, electrónico, mecánico o de grabación, incluido fotocopias, o por cualquier otra forma. Reservados todos los derechos.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

SEXO, GÉNERO, ENFERMEDAD

Discurso de recepción de la Académica Electa

Ilma. Sra. Dra. D^{ña} María Teresa Climent Catalá

Discurso de contestación del Académico Numerario

Illmo Sr Dr. D. Agustín Llopis González

Excelentísimo Sr Presidente de la Academia de farmacia

Excmos e Ilmos Señoras y Señores Académicos

Distinguidas autoridades

Señoras y Señores

Buenos días, en primer lugar agradecer a los Doctores Agustín Llopis, Javier Hernández y Juan Bautista Peris, que me hayan avalado como académica de número de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana y en especial al Dr. D. Agustín Llopis, el honor que me brinda al querer participar con el discurso de contestación a mi ingreso como académica de número de esta noble institución. Honor que me satisface profundamente ya que siendo académica correspondiente de esta misma institución desde el año 2019, encuentro un voto más de confianza de los miembros de esta corporación hacia mi persona como profesional de la farmacia en el ámbito de la farmacia comunitaria asistencial, dónde he ejercido desde hace casi 30 años.

Este reconocimiento no sería posible sin la aportación de otros profesionales y compañeros como la Dra Lucrecia Moreno, Dr Luis Sallar, Dra Josefina Velert, Dr Vicente Baixauli , D. Santos Aznar y también a D. Francisco García Cebrián, que desgraciadamente no está ya entre nosotros.

La valía de muchos farmacéuticos asistenciales, la existencia de una sociedad científica de farmacia comunitaria y de colegios profesionales como son SEFAC y el MICOFC que apuestan por la farmacia clínica y asistencial honran este maravilloso papel que desempeñamos los farmacéuticos comunitarios en la atención primaria a la sociedad. Papel quizá no del todo reconocido por la Administración.

Por último agradecer a mi marido, Rafa, mis hijas Teresa, Lourdes y Marta, a mis hermanos y amigos que me acompañáis por todo el valor transmitido en mi desarrollo profesional y humano.

Gracias a todos

María Teresa Climent Catalá
Doctora en Farmacia
Presidenta SEFAC -CV
Farmacéutica comunitaria

ÍNDICE

	Pag.
1.- INTRODUCCIÓN	9
2.- DIFERENCIAS EN EL CONCEPTO DE SEXO Y GÉNERO.	13
3.- IMPACTO DE LAS DIFERENCIAS DE SEXO Y/O GÉNERO EN LA ENFERMEDAD.	21
3.1 Enfermedades del sistema circulatorio.	26
3.2 Enfermedad neoplásica	30
3.3 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	32
3.4 Enfermedades autoinmunes.	34
3.5 Enfermedad de Alzheimer.	38
3.6 Depresión	39
3.7 Osteoporosis	39
3.8 Otros trastornos	40
4.- IMPACTO DE LAS DIFERENCIAS DE SEXO Y/O GÉNERO EN LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS.	41
5.- CONCLUSIONES	45
6.- BIBLIOGRAFÍA	47
DISCURSO DE CONTESTACIÓN	51

SEXO, GÉNERO Y ENFERMEDAD

1.- INTRODUCCIÓN

El nuevo conocimiento generado en las ciencias médicas, desde la perspectiva de género, gracias a las investigaciones y avances de la medicina basada en la evidencia, ha puesto de manifiesto que, en un gran número de enfermedades y problemas de salud, existen diferencias en cuanto a la prevalencia, manifestación clínica y respuesta al tratamiento, según se trate de varones o mujeres.

Tan sólo hace menos de 30 años que la producción científica empezó a reconocer a la variable sexo un peso importante en la investigación clínica. Sin embargo, aún hay muchos trabajos de investigación hoy día que obvian la variable sexo como variable fundamental en la búsqueda de posibles diferencias en la forma de enfermar entre hombres y mujeres.

Las diferencias biológicas de sexo son fundamentales en la enfermedad; muchas enfermedades afectan de manera desproporcionada a un sexo con respecto al otro. Incluso dentro de una sola enfermedad, hombres y mujeres a menudo difieren con respecto a las variables demográficas, manifestaciones clínicas predominantes y regímenes terapéuticos. De ello se deduce que también existen diferencias basadas en el sexo en cuanto a respuestas al tratamiento, reacciones adversas y resultados informados por el paciente. Sin embargo, y a pesar del conocimiento que ya se tiene sobre este problema, estas diferencias potenciales rara vez son evaluadas o informadas en la literatura clínica, y muchos (si no la mayoría) de los ensayos y estudios publicados no han incorporado formalmente un análisis del sexo biológico en el diseño del estudio, y sólo se ha incorporado en un contexto meramente informativo de género, etnia, etc.

Hoy día ya no es noticia que la consideración inadecuada de sexo y género en la investigación médica tiene consecuencias. En ensayos sobre la enfermedad cardiovascular, las mujeres han estado históricamente infrarrepresentadas, a pesar de las diferencias conocidas en los factores de riesgo, medidas de prevención y resultados entre hombres y mujeres. Un estudio bibliométrico de 2019¹, que incluyó más de 11.5 millones de publicaciones indexadas en *web of Science* y *PubMed*, entre 1980 y 2016, informó que sólo aproximadamente la mitad de los estudios analizados sobre la enfermedad cardiovascular desglosaba los resultados por sexo, oscureciendo hechos como la manifestación desigual de la enfermedad cardiovascular (ECV) en ambos sexos.

En mi caso, la toma de conciencia de este problema surgió a raíz de que la sociedad científica **SEFAC**, Sociedad de Farmacia Familiar, Clínica y Comunitaria, me encargara en 2017 la coordinación de un curso de formación para farmacéuticos comunitarios sobre la problemática de la menopausia. Lo bautizamos con el nombre de **M+40**. Todos los cursos de formación en SEFAC, deben estar avalados por sociedades científicas de especialistas o afines al tema en cuestión. Por ello, mi primer paso fue asociarme a la **AEEM** (Asociación Española para el Estudio de la Menopausia) y ponerme en contacto con su presidente, entonces el Dr. Rafael Borrego, ginecólogo de gran prestigio en Cataluña, el cual accedió a co-dirigir conmigo este proyecto durante más de un año.

Durante este tiempo, aprendimos mucho sobre la mujer peri-menopáusica, no sólo desde el punto de vista biológico, hormonal, sino también, sobre todos los síntomas y enfermedades que a partir de la bajada abrupta de los estrógenos que desarrolla la mujer (hormonas con muchas acciones a nivel endocrino y metabólico, que además juegan un papel importante como antiinflamatorio), afectan de una manera importante al aspecto psicológico y social de la misma. De este curso, aprendí la importancia de estudiar la menopausia desde un punto de vista biopsicosocial, ya que son muchas las experiencias que una mujer vive durante esta etapa, además de la inclusión de nuevas patologías crónicas como obesidad abdominal, hipertensión arterial, colesterolemia, dolor muscular, osteoporosis etc.

Más tarde, en 2019, cayó en mis manos el artículo bibliométrico publicado ese mismo año por la revista *Lancet* y el monográfico dedicado a los avances de la mujer en la ciencia, medicina y la salud global, lo cual me movió a impulsar, junto a otros compañeros, el grupo de trabajo de salud de la mujer de SEFAC, del que formo parte desde su creación ese mismo año 2019.

Varios son los trabajos realizados por este grupo desde su creación, tanto en el ámbito de la investigación, con el estudio de la calidad de vida de las mujeres peri-menopáusicas aplicando la escala Cervantes, así como en el ámbito docente, con la realización de cursos a través de revistas, como la salud de la mujer de ediciones Mayo, curso sobre embarazo y lactancia y un monográfico sobre osteoporosis que en breve será ya una realidad a disposición de la mujer y del farmacéutico comunitario.

2.- DIFERENCIAS EN EL CONCEPTO DE SEXO Y GÉNERO.

Actualmente, y ya en educación primaria, se enseña a los niños las diferencias existentes entre el concepto sexo y el concepto género, dentro de la especie humana. El término sexo hace referencia a la biología, universalidad, genética y perdurabilidad con el tiempo. Por el contrario, el género se asocia con el comportamiento, el estilo de vida y experiencia de vida.

Para entender porque actualmente estos conceptos debemos manejarlos con claridad, nos debemos remontar a que históricamente, los escasos conocimientos adquiridos sobre la biología de la mujer se deben a la exclusión durante siglos de toda investigación médica. El razonamiento era que los niveles hormonales de la mujer cambian demasiado y con excesiva frecuencia, lo que dificultaba la interpretación de los resultados de cualquier estudio. Por ello, incluida la supuesta seguridad de mujeres y su descendencia, las mujeres en edad fértil han sido

excluidas de los ensayos clínicos. Como resultado, la investigación y la atención médica se ha centrado en la fisiología masculina. La medicina se definió mediante ensayos clínicos realizados predominantemente en hombres.

No obstante, las diferencias de sexo en la prevalencia, manifestación y la respuesta al tratamiento tiene sus raíces en las diferencias genéticas entre hombres y mujeres, ya que son diferentes desde el momento mismo de la concepción. Cada uno tiene 23 pares de cromosomas, que transportan los 20.000 a 25.000 genes del cuerpo. 22 de estos pares están presentes tanto en varones como en mujeres, pero el 23 separa a los sexos. Este último par contiene los cromosomas sexuales. En las mujeres, ambos miembros del par son cromosomas X, pero en los hombres uno es X y el otro Y. El cromosoma Y es solo aproximadamente un tercio del tamaño del X y contiene muchos menos genes que el cromosoma sexual femenino, el X. Algunos de estos genes pueden estar relacionados con enfermedades que contribuyen al exceso de mortalidad masculina a lo largo de la vida. Además, si una mujer tiene un gen que produce una enfermedad en uno de sus cromosomas X, puede ser contrarrestado por un gen normal en el otro X, pero si un hombre tiene el mismo gen malo en su cromosoma X, carece de la potencial protección de un gen coincidente. Por ello, los hombres tienen mayor probabilidad de sufrir enfermedades ligadas al cromosoma X que las mujeres, un ejemplo claro sería la hemofilia.

Las diferencias fundamentales de sexo derivadas directamente de esa heterogeneidad genética entre los complementos de los cromosomas X e Y y la herencia de los progenitores existe a nivel molecular en todas las células humanas. Estas diferencias sexuales persisten a lo largo de la vida y son independientes de las hormonas sexuales. Después de la pubertad, las células con andrógenos o los receptores de estrógeno se verán afectados de manera diferente en los hombres y mujeres. En realidad, un coctel de genética y hormonas particular a cada sexo es la base de nuestro sistema inmune, que se traduce en diferencias en la predisposición a la enfermedad, manifestación y respuesta al tratamiento.

Por tanto, el sexo es un modificador importante de la fisiología y enfermedad a través de regulaciones genéticas, epigenéticas y hormonales que lleva a disparidades de sexo y género en las respuestas

diagnósticas y terapéuticas. Estas disparidades son observadas en epidemiología, fisiopatología, clínica, progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento.

En 1993, hace menos de tres décadas, el Instituto Nacional de Salud (NIH) de Estados Unidos, ordenó la inclusión de mujeres en ensayos clínicos financiados por dicho instituto, pero muchos investigadores no hicieron caso de este mandato, y muchos de los que incluyeron a las mujeres no analizaron los resultados por sexo, por lo que se minimizó la efectividad e impacto de esta política.

Los estudios de desarrollo de fármacos también han utilizado predominantemente modelos masculinos. Un informe de la Oficina de Responsabilidad del Gobierno de EE. UU. de 2001 encontró que ocho de los diez medicamentos recetados y retirados del mercado entre 1997 y 2000 planteó mayores riesgos para la salud de las mujeres que de los hombres.

Agencias de Europa y América del Norte han implementado políticas para apoyar y ordenar a los investigadores a considerar el sexo y el género en todos los niveles de la investigación médica para conocer las causas y consecuencias de las diferencias de género en la enfermedad.

Por ello es importante que, para abordar adecuadamente las diferencias en salud y cuidado de la salud entre hombres y mujeres, definamos claramente los conceptos de «sexo» y «género», que con frecuencia aparecen intercambiados en la literatura científica.

El **sexo** se basa en configuraciones cromosómicas y procesos fisiológicos relativos a los seres sexuados, y dejando de lado las evidencias físicas entre hombres y mujeres, una de las distinciones principales es la asociada a la **composición de cromosomas**, que como ya hemos mencionado los hombres (con cromosomas XY) son más propensos a contraer trastornos genéticos, que las mujeres (con cromosomas XX). Las **diferencias hormonales** también representan un punto importante, pues la mujer sintetiza una mayor cantidad de estrógenos, causantes de un mayor almacenamiento de grasas. Además, los cambios que las mujeres experimentan durante los **ciclos menstruales** también influyen notablemente en su vulnerabilidad, llegando incluso a

afectar zonas como el cerebro, que se vuelve más sensible a la exposición de ciertas sustancias químicas^{2,3} (Ver figura 1). Por ello, según la Comisión Europea, en su **Guía en Igualdad de Género en el Horizonte 2020**, cuando nos referimos al término «sexo» hacemos referencia a las características biológicas de mujeres y hombres, niños y niñas, en términos de órganos reproductivos y funciones basadas en la fisiología y los cromosomas. Lo curioso es que, siendo el sexo una variable fundamental de la fisiología humana, rara vez se considera en el diseño de estudios fisiológicos básicos, y resulta una contradicción científica que el sexo del material experimental sea a menudo ignorado en una era de genómica y atención a la salud personalizada.

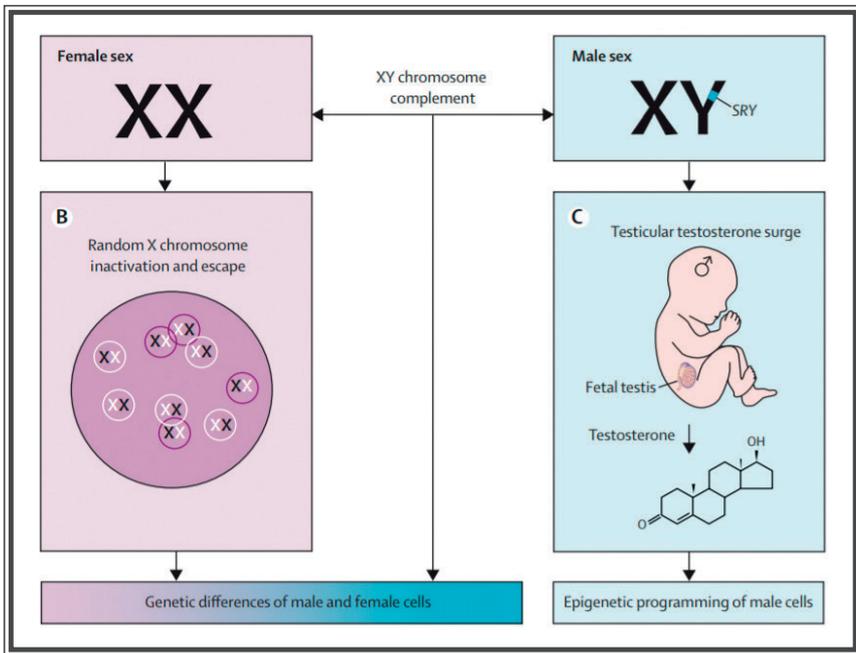


Figura 1.- Causas genéticas de la diferencia de sexo.¹

La figura 2 refleja claramente como las influencias genéticas, epigenéticas y hormonales del sexo biológico influyen en la fisiología y enfermedad, y las construcciones sociales de género afectan el comportamiento de la comunidad, los médicos y los pacientes en el sistema de salud que tienen que aprender a interactuar con la patobiología.

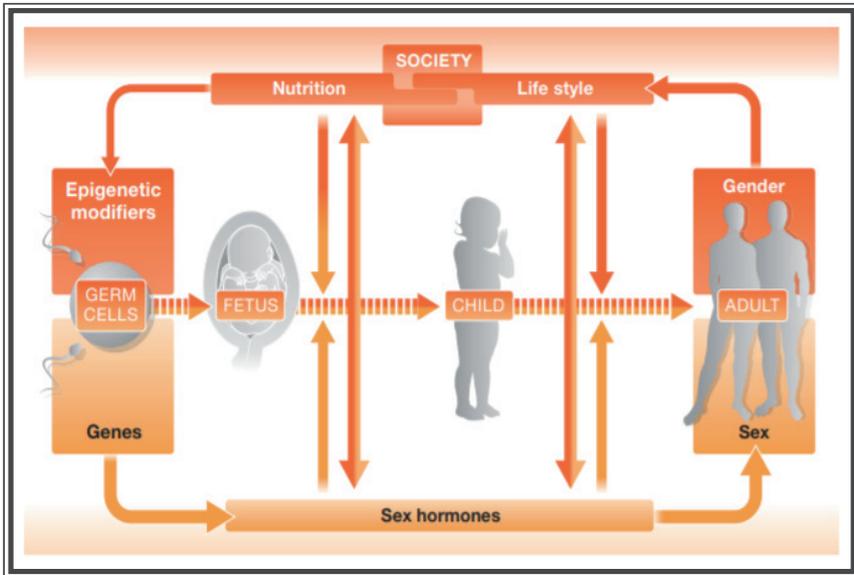


Figura 2.- Interdependencia compleja del sexo y género en el ser humano⁴.

El género podemos decir que es la construcción social de las diferencias basadas en el sexo. Atiende a las funciones, comportamientos y atributos que las sociedades consideran apropiadas para hombres y mujeres. La Unión Europea lo define como un: “Concepto que hace referencia a las diferencias sociales (por oposición a las biológicas) entre hombres y mujeres que han sido aprendidas, cambian con el tiempo y presentan grandes variaciones tanto entre diversas culturas como dentro de una misma cultura” (Comisión Europea, 1998). A pesar de conocer estas cruciales diferencias, hay pocas variaciones en la prevención, la gestión y el tratamiento terapéutico de muchas enfermedades comunes, que no reflejan los factores de riesgo obvios y más importantes para el paciente, como son: el sexo y género.

La atención de la salud, desde la perspectiva de prevención de género con medidas o terapias específicas, son más eficaces que el habitual “talla única” y beneficiaría a pacientes de ambos géneros. Para ello se requiere de nuevos enfoques en muchos niveles, desde la formación personal médica a la medicina clínica, epidemiología y desarrollo de fármacos. A nivel de farmacia comunitaria, el estudio del seguimien-

to farmacoterapéutico, incluyendo las variables de sexo y género, nos ayudaría a entender mejor la fisiopatología de los problemas de salud y las reacciones adversas a medicamentos (RAM).

Esta *figura 3* resume cómo el sexo y el género están interrelacionados en biología y enfermedad⁵. Las construcciones de género influyen en la percepción de la enfermedad por parte de los pacientes, en el comportamiento de búsqueda de ayuda y uso individual de la atención médica pero también pueden influir en la toma de decisiones y desencadenar diferentes respuestas terapéuticas de los sanitarios, sesgadas por género. Es verdad que el hombre acude con menos frecuencia al médico que las mujeres, lo que repercute en el pronóstico de cualquier enfermedad. Y también es cierto que debido a que los umbrales diagnósticos se han construido con el hombre como referente, las mujeres tienen el doble de probabilidades de recibir un diagnóstico erróneo o insuficiente, un ejemplo de ello es la manifestación del infarto de miocardio que veremos más adelante.

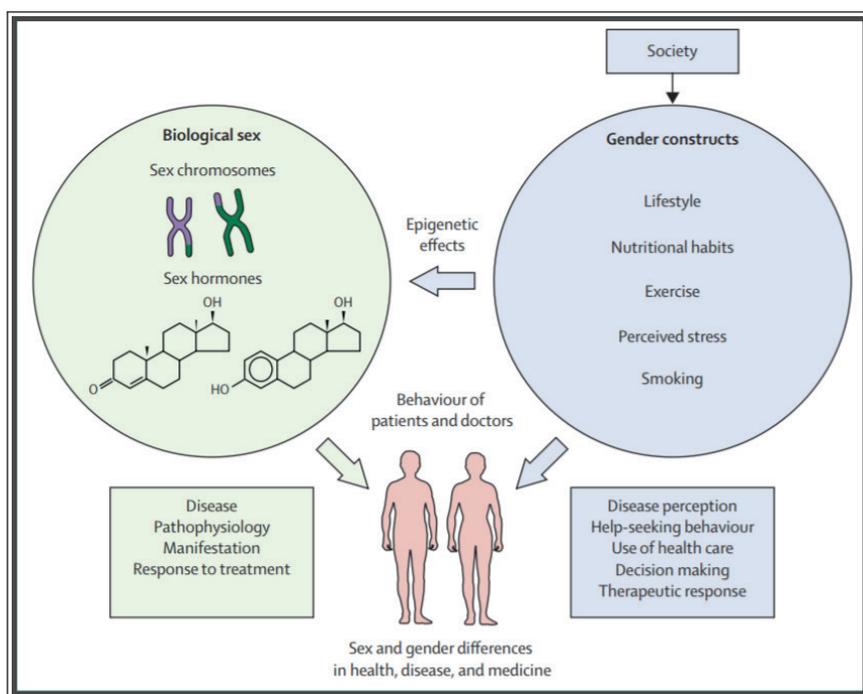


Figura 3.-Sexo y género diferencias en salud, enfermedad y medicina⁵

Para finalizar este primer punto me gustaría resaltar que recientemente la revista “JAMA”⁶ publica un artículo en el que plantea dos preguntas comunes que deben formularse todos los investigadores clínicos, estas son:

(1) ¿Se debe informar del sexo o género de los participantes del estudio?, y

(2) ¿Cuál es el término correcto para designar a los participantes, varón y mujer u hombres y mujeres?.

Las respuestas dependen de si los factores biológicos o psicosociales están en estudio. El sexo y el género no son mutuamente excluyentes, están integralmente relacionados e influyen en la salud de diferentes maneras. Los términos hombre y mujer deben usarse al describir el sexo de los participantes humanos u otros factores biológicos o fisiológicos relacionados con el sexo. Las descripciones de las diferencias entre hombres y mujeres deben referirse cuidadosamente a “diferencias de sexo” en lugar de “diferencias de género”.

En la actualidad, no existen herramientas validadas para evaluar el género. Se ha propuesto un enfoque de preguntas en dos pasos, primero se pregunta a los participantes tanto su sexo asignado al nacer como su identidad de género actual. Los investigadores deben considerar el uso apropiado de las palabras sexo y género para evitar confundir ambos términos.

No quiero dejar de mencionar a la Dra Carmen Valls Llobet y colaboradoras⁷, por su gran aportación al conocimiento de las diferencias existentes en el modo de enfermar y el tipo de enfermedades más frecuentes entre hombres y mujeres. La Doctora Valls es especialista en endocrinología y medicina con perspectiva de género y junto a su equipo ha introducido el término “morbilidad femenina diferencial” para describir y visibilizar estas diferencias. Estas autoras destacan como factores de riesgo diferenciales para la mortalidad prematura en la mujer los problemas cardiovasculares, el cáncer de mama y el de colon. En cuanto a la morbilidad, la menstruación y sus trastornos es el primer factor diferencial por edad y las enfermedades metabólicas y el dolor osteomuscular los que causan los problemas más prevalentes. Son también muy importantes en la mujer la deficiencia de hierro y las

carencias de vitamina D.

Las mujeres, en general, son las que presentan más patologías crónicas, que precisan de un abordaje multidisciplinar, y su demanda se expresa más en los servicios sanitarios ambulatorios ya que en gran medida sus patologías no precisan hospitalización.

3.- IMPACTO DE LAS DIFERENCIAS DE SEXO Y/O GÉNERO EN LA ENFERMEDAD.

La visión diferencial de la enfermedad en función del sexo y/o género es relativamente reciente, fue Lois Verbrugge en 1985⁸, socióloga estadounidense, la primera que empezó a analizar las diferencias que existían en las enfermedades que afectan a hombres y mujeres, señalando la mayor prevalencia de enfermedades crónicas y utilización de servicios sanitarios del sexo femenino. Afirmó que el estado de salud percibido por las mujeres era más pobre que el de los hombres y estaba más relacionado con hábitos adquiridos y aspectos psicológicos como el sedentarismo, el paro, el estrés físico y mental que las diferencias biológicas innatas.

Barbara Bernstein y Robert Kane⁹, médicos de atención primaria, ya en 1981 escribieron un capítulo en "*Medical Care*" sobre las actitu-

des del médico hacia la mujer paciente, debido a que los autores observaron que el 25% de las demandas de mujeres en atención primaria (AP) eran por problemas psicosomáticos, frente a sólo un 9% de hombres. Además, el primer motivo de consulta de la mujer era el dolor en alguna parte del cuerpo o en su totalidad, el segundo motivo de consulta el cansancio y el tercer motivo eran las consultas por ansiedad o depresión. Los autores puntualizaron también que el género y/o sexo femenino es el que presenta la mayoría de los síntomas sin diagnóstico en AP, situación que todavía se da, en muchas ocasiones, a día de hoy.



Figura 4.- Avance de la mujer en la ciencia, medicina y salud global¹⁰

El tema monográfico sobre el avance de la mujer en la ciencia, la medicina y la salud global, publicado por Lancet en 2019¹⁰ (*figura 4*), tuvo como objetivo mostrar investigaciones, comentarios y análisis que brindarán nuevas explicaciones y evidencias de acción hacia la equidad de género en el campo de la ciencia y la salud. Este objetivo generó como resultado la convocatoria de más de 300 ponencias en más de 40 países. Y la conclusión abrumadora de esta colección de trabajo es que, para lograr un cambio significativo, las acciones deben estar dirigidas a transformar los sistemas en los que trabajan las mujeres, haciendo que los enfoques informados por análisis femeninos sean esenciales¹⁰.

Asimismo, la Organización Mundial de la Salud, publica en 2019¹¹ una visión mundial de la cantidad de años vividos con plena salud, para hombres y mujeres de todo el mundo. Es decir, **esperanza de vida saludable** (HALE). Una de las conclusiones importantes es que a nivel mundial las mujeres son más longevas que los hombres, su esperanza de vida es mayor en unos 4,4 años de más: vida media de 74,2 en mujeres y 69,8 en hombres, sin embargo las mujeres presentan una incidencia más alta de enfermedad. Es decir, HALE o esperanza de vida saludable, es mayor en mujeres que en hombres al nacer alrededor de 2,8 años (64,8 versus 62,0 años) y a los 60 años con 2 años (16,8 frente a 14,8 años),

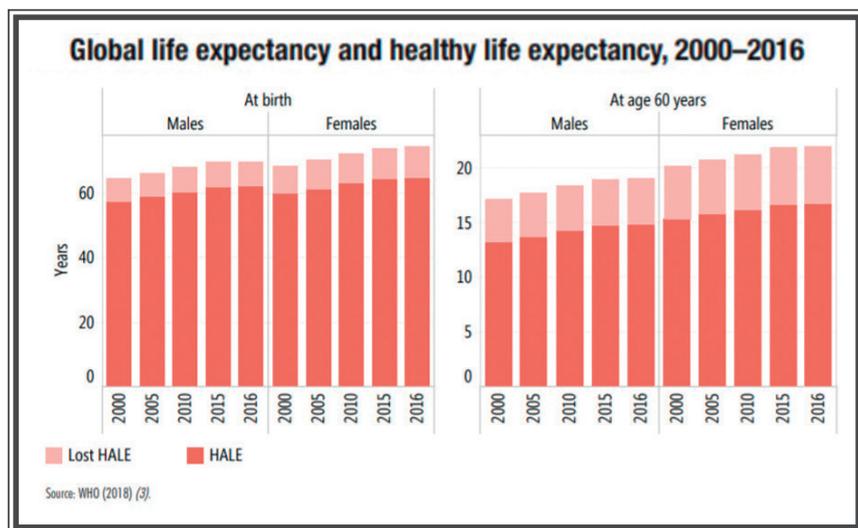


Figura 5- Expectativa global de vida y salud para hombres y mujeres, 2000-2016¹¹.

pero el número de años equivalentes perdidos de salud completa o vivir con mala salud desde el nacimiento también es mayor en mujeres que en hombres (9,5 frente a 7,8 años) (*Figura 5*).

La reducción de la esperanza de vida de los hombres, a nivel mundial, en comparación con las mujeres no se debe a una sola o a pocas causas. De 40 causas principales de muerte, 33 contribuyen más a la reducción de la esperanza de vida en los hombres que en las mujeres. Las principales causas de muerte que contribuyen a una vida inferior en los hombres son: enfermedad isquémica coronaria (0,84 años), traumatismos causados por la carretera (0,47 años), cáncer de pulmón (0,40 años), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (0,36 años), accidente cerebrovascular (0,32 años), cirrosis hepática (0,27 años), tuberculosis (0,23 años), cáncer de próstata (0,22 años) y violencia interpersonal (0,21 años). En la mujer son el cáncer de mama (0,30 años), las afecciones maternas (0,23 años) y el cáncer de cuello uterino (0,15 años).

Algunas de las diferencias en las tasas de mortalidad y la esperanza de vida se deben a diferencias biológicas de sexo entre mujeres y hombres. Por ejemplo, los reguladores inmunitarios ligados al cromosoma X pueden mejorar las respuestas inmunes en las niñas, lo que resulta en reducción de la mortalidad entre las niñas menores de 5 años. Otros están vinculados a normas y desigualdades de género que una sociedad determinada considera apropiados para los hombres, mujeres, niños y niñas. Un ejemplo representativo es el matrimonio infantil que aumenta los riesgos relacionados con el embarazo precoz entre las niñas, mientras que mayores tasas de empleo masculino en la industria del transporte exponen a los hombres a mayores riesgos de muerte en las carreteras. La exacta contribución que el sexo y los roles de género hacen al estado de salud a menudo son difíciles de determinar porque no funcionan de forma independiente¹¹.

En las *figuras 6 y 7*, se representa la distribución porcentual de las principales causas de muerte por sexo del año 2017, en Estados Unidos y del año 2018 en España. Los datos en ambos países son coincidentes en cuanto a las primeras y más importantes causas de muerte. Estos datos pueden ser extrapolados para todo el primer mundo ya que cada vez las causas de muerte son más globales^{12,13}.

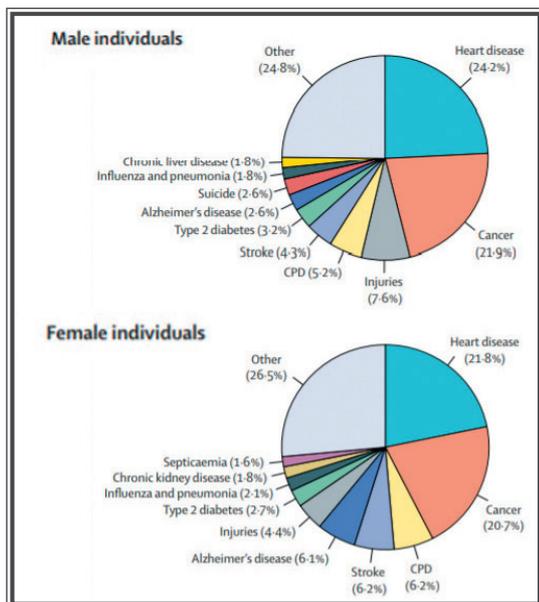


Figura 6.-Distribución porcentual de las principales causas de muerte por sexo. EE UU, 2017¹²



Fig 7. Distribución porcentual de las principales causas de muerte por sexo. ESPAÑA, 2018¹³.

Fuente INEM. (Consultado el 05-05-2021)
https://www.inc.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259

Como podemos observar, la enfermedad cardiovascular (ECV), que forma parte de las enfermedades del sistema circulatorio, es la principal causa de morbi-mortalidad tanto en hombres como en mujeres. Le sigue el cáncer en el que sí se encuentran diferencias por sexo en los diferentes tipos de cáncer que afectan a hombres y mujeres. Otras enfermedades con evolución diferenciada y que suponen la tercera causa de muerte en mujeres son las enfermedades respiratorias.

También merece especial mención la enfermedad de Alzheimer, patología más prevalente en las mujeres ya que 2 de cada 3 enfermos son mujeres; así como enfermedades relacionadas con el sistema inmune (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedades del tiroides, esclerosis múltiple, etc) y enfermedades directamente relacionadas con la disminución de estrógenos durante la menopausia como son la osteoporosis y la ya comentada ECV.

Vamos a tratar de establecer las posibles causas de estas diferencias de prevalencia de determinadas enfermedades en ambos sexos y la posible influencia biológica y/o ambiental en el desarrollo de las mismas. Somos conscientes de que la investigación con perspectiva de género es muy reciente y todavía existen muchas lagunas en el porqué de estas diferencias.

Las enfermedades objeto de revisión son: enfermedades del sistema circulatorio (cardiovascular y cerebrovascular), enfermedad neoplásica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades autoinmunes, enfermedad de Alzheimer, depresión, osteoporosis y otros trastornos con diferencias claras en ambos sexos.

3.1.- Enfermedades del aparato circulatorio

La investigación en las diferencias por sexo y los sesgos de género en la atención sanitaria fue pionera en las enfermedades del sistema circulatorio, enfermedad cardiovascular (ECV) y enfermedad cerebrovascular.

Estas enfermedades son la principal causa de mortalidad en ambos géneros, sin embargo en la mujer predomina el ictus sobre la cardiopatía isquémica. Podemos decir que las enfermedades del sistema circulatorio debutan más tarde en la mujer que en el hombre (en general, alrededor de 50 años empiezan los problemas del sistema circulatorio en hombres y a partir de los 60 en las mujeres), coincidiendo con la posmenopausia y la bajada abrupta de estrógenos.

3.1.1.- Enfermedad Cardiovascular

Debido a que las mujeres presentan síntomas de enfermedad cardiovascular una media de unos diez años más tarde que los hombres, presentan una mayor prevalencia de comorbilidades asociadas y los factores de riesgo clásicos: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), tabaquismo, obesidad y dislipemia, desempeñan un papel más relevante en el desarrollo de esta enfermedad. Es decir, se encuentran en peores condiciones fisiológicas que los hombres¹⁴. Por ello, la hipertensión arterial sistólica, tabaquismo y diabetes se asocian con un mayor riesgo para infarto de miocardio en mujeres que en hombres¹⁵.

Desde el punto de vista fisiopatológico la insuficiencia cardíaca (IC) se puede definir como la incapacidad del corazón de bombear el volumen de sangre necesario para cubrir las necesidades metabólicas de los diferentes órganos y sistemas. Las últimas guías europeas, abordan su definición desde un punto de vista más clínico. Determinan que es un síndrome caracterizado por síntomas típicos (como disnea, edema de tobillos y fatiga) que puede ir acompañado de signos (como edema periférico, crepitantes pulmonares o presión venosa yugular elevada). Este cuadro clínico es la expresión de alguna anomalía cardíaca estructural o funcional que compromete la eyección y/o el llenado ventricular provocando una elevación de las presiones intracardiacas. Según la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo se diferencian varios tipos de IC. IC con FE reducida (ICFEr) cuando la FE es del 50 % y la IC con FE moderadamente reducida (ICFEmr) cuando la FE se encuentra entre el 40 y el 50 %. La definición actual europea de la IC se limita a las fases de la enfermedad en que los síntomas clínicos son evidentes.

La **cardiopatía isquémica** y la **insuficiencia cardíaca (IC)** son importantes contribuyentes a la mortalidad por enfermedades cardiacas, siendo una de las causas principales de ingreso hospitalario en el mundo moderno y tienen importantes diferencias según el sexo. Por ejemplo, la insuficiencia cardíaca contribuye de manera desproporcionada a la mortalidad por enfermedad coronaria en mujeres¹⁶, potencialmente debido a un infradiagnóstico de cardiopatía isquémica en ellas^{17,18}, y por consiguiente a disponer de un diagnóstico de infarto de miocardio antes de ser hospitalizadas, debido a diferencias en la patogénesis de la cardiopatía.

Mientras que los hombres tienen más probabilidad de estar afectados por obstrucción de los grandes vasos arteriales coronarios, las mujeres tienen una alta prevalencia de disfunción microvascular que conduce a un miocardio isquémico crónico pero sin enfermedad arterial obstructiva¹⁹, es decir, la aterosclerosis se presenta en la mujer de manera más difusa y menos obstructiva, con arterias más rígidas que se ven afectadas por placas de ateroma más fáciles de erosionar que de romper, algo tal vez favorecido por un ambiente microvascular y endotelial más inflamatorio y protrombótico, con una mayor reactividad del músculo liso.

Es preocupante que las mujeres jóvenes tengan más posibilidades de fallecer al padecer un infarto de miocardio que los hombres de su mismo grupo de edad por infradiagnóstico.

Por otro lado, la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, es decir, con función sistólica normal es dos veces más prevalente en mujeres que en hombres. Por el contrario, la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida afecta más a hombres que a mujeres²⁰ (*figura 8*).

Tras una revisión sistemática de varios grupos de expertos en cardiología a nivel mundial²¹, se informó que después de un infarto agu-

Sex differences		Gender differences, women compared with men	
	Male sex	Female sex	
Heart disease	Younger age; more obstructive coronary artery disease; more heart failure with reduced ejection fraction	Older age; more coronary microvascular dysfunction; more heart failure with preserved ejection fraction	Underdiagnosed inflammatory airway disease; less evidence-based treatment; higher myocardial infarction mortality; fewer heart transplantations, although more frequent donors

Figura 8.- Diferencias de sexo y género en la mortalidad por enfermedad cardíaca⁵

do de miocardio, ambos sexos presentaban con mayor frecuencia dolor en el tórax, pero en comparación con los hombres, las mujeres tenían más probabilidades de presentar dolor en otras zonas: entre los omóplatos, presentar náuseas o vómitos y dificultad para respirar, y esto podía dificultar el diagnóstico temprano en mujeres.

3.1.2 - Enfermedad cerebrovascular _

El accidente cerebrovascular isquémico (por trombo o embolia) es el más frecuente en ambos sexos (87%)²², pero produce más mortalidad en las mujeres que en los hombres ya que para esta patología las mujeres representan una población especial. Comparado con los hombres, comorbilidades como la hipertensión y la fibrilación auricular, más frecuente en mujeres mayores de 75 años que en hombres, tienen mayor impacto vital y funcional en las mujeres. Podemos decir que el sexo femenino es un factor de riesgo independiente de ictus en presencia de fibrilación auricular (FA) y tiene peor resultado por ictus en cuanto a la función motora y cognitiva.

En España estas enfermedades vasculares cerebrales (EVC) también son una causa muy frecuente de morbilidad y hospitalización, y constituyen la tercera causa de mortalidad en la población general, y la primera en las mujeres. Además, suponen un gasto sociosanitario muy elevado, que se estima va a incrementarse en los próximos años debido al envejecimiento de nuestra población y a que el número de casos de ictus aumenta con la edad^{23,24}.

El aumento de la mortalidad por accidente cerebrovascular en mujeres que en hombres puede confundirse por el hecho de que las mujeres viven más años y la edad a la que sufren esta patología es mayor, pero las diferencias de sexo en la epidemiología del accidente cerebrovascular isquémico varían a lo largo de la vida y se ve afectado por factores de riesgo que son exclusivos de la mujer, como el embarazo (por los trastornos hipertensivos del embarazo, preeclampsia o eclampsia), el uso de anticonceptivos orales y por la posmenopausia y el envejecimiento que producen un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, siendo la prevalencia mucho mayor en mujeres que en hombres a partir de los 80 años.

Por otro lado, los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos incluyen la hemorragia intracerebral y la subaracnoidea. Se ha constatado que el riesgo de hemorragia subaracnoidea es un 45 % mayor en mujeres que en hombres, y factores de riesgo, especialmente el tabaquismo, tienen un efecto adverso más fuerte en mujeres que en hombres²⁵. Por último, es importante mencionar que se están iniciando estudios de marcadores genéticos predictores de ECV en las mujeres. La predicción del riesgo de ECV en las mujeres mediante una escala de riesgo genético exhaustiva basada en la bibliografía conocida daría luz a muchos interrogantes actuales.

3.2.- Enfermedad neoplásica

Los cánceres son la segunda causa principal de muerte en ambos géneros, sin embargo, los hombres desarrollan más cáncer que las mujeres en todo el mundo, en todas las razas y en todas las edades²⁶.

Los cánceres no reproductivos presentan una relación masculina casi de 2:1 y algunos llegan a 4:1 como es el de vejiga, es decir, cuatro veces más frecuentes en hombres que en mujeres. Aunque los tumores más frecuentes son claramente distintos, cerca de un tercio de los tumores en las mujeres son diagnosticados como cáncer de mama, mientras que en los hombres el predominio del cáncer más frecuente es el de próstata. La supervivencia también es más corta para hombres en general.

El mayor riesgo de cáncer en los hombres se explica parcialmente por construcciones de género como hábitos alimenticios o conductas de riesgo como el tabaquismo y el consumo de alcohol. Pero es poco probable que sea la única causa. Después del ajuste apropiado para estos factores de riesgo, los hombres adultos todavía tienen un riesgo de cáncer más alto que las mujeres. Por tanto el sexo parece también tener un papel importante, además del género, en la biología del cáncer. La explicación podría venir de los supresores de tumores con codificación X en células femeninas y de oncogenes codificados

por el cromosoma Y en células masculinas²⁷.

Por ejemplo, el carcinoma hepatocelular en el hombre ha sido vinculado a los efectos estimulantes de los andrógenos en hombres y el efecto protector de los estrógenos, y aunque las mujeres tienen una menor incidencia de cáncer de colon, tienen una mayor incidencia de cánceres de colon del lado derecho, que son de peor pronóstico. En el futuro, la prevención y el tratamiento del cáncer será mejorada mediante enfoques específicos por sexo y género.

Los tumores relacionados con el tabaco (laringe, cavidad oral, esófago, pulmón, vejiga urinaria, páncreas y riñón como los más relevantes) explican cerca de la mitad de los cánceres en los hombres por solo una quinta parte en las mujeres²⁷.

En España, los cánceres más frecuentes diagnosticados en hombres en el 2020, según la SEOM (sociedad española de oncología médica), son los de próstata, colon y recto, pulmón y vejiga urinaria. A mucha distancia de estos tendremos los cánceres de cavidad oral y faringe, hígado, riñón, linfomas no *Hodgkin*, y el cáncer de páncreas y estómago, todos ellos con más de 4.000 casos al año.

En mujeres los más diagnosticados son los de mama y colorectal, cuerpo uterino, tiroides y pulmón que va cada año en aumento. **Cabe destacar que se espera un aumento de la incidencia de otros tumores relacionados con el tabaco, como son los de cavidad oral y faringe o vejiga urinaria en las mujeres por el incremento en el consumo de tabaco.**

En cuanto a la mortalidad se prevé que en varones el cáncer de pulmón será el responsable de una cuarta parte de las muertes por cáncer (17.346 fallecimiento; 25,6%), seguido por los cánceres colorectales (9.640; 14,2%), de próstata (5.798; 8,6%) y de vejiga urinaria (4.433; 6,5%). En mujeres, los tipos de cáncer responsables de una mayor mortalidad serán los cánceres colorrectales (6.830; 15,1%), y los de mama (6.606; 14,6%), seguidos de cerca por los de pulmón (5.584; 12,3%)²⁸.

3.3.- Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

La EPOC se caracteriza por una limitación crónica, progresiva y poco reversible al flujo aéreo asociada a la exposición al humo de tabaco y en menor proporción a tóxicos inhalados laborales, ambientales o a productos derivados de la combustión de la biomasa. Son los fumadores de cigarrillos los que más riesgos tienen de desarrollar la enfermedad, influyendo tanto el tiempo como el número de cigarrillos/día²⁹

En España, durante el periodo 2001-2017, la prevalencia del consumo de tabaco se redujo en más de un 30%. Este descenso se ha producido mayoritariamente a expensas de los hombres, en los que ha disminuido un 35%, mientras que en las mujeres el descenso ha sido leve y a partir de 2017 se ha detenido.

A nivel mundial, la OMS estimaba que en 2010 padecían EPOC 328 millones de personas; además por primera vez la EPOC pasaba a ocupar el tercer puesto en el ranking mundial de muertes, detrás de la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular³⁰. Según los datos del estudio EPI-Scan, realizado en 2007 en España, la prevalencia de la EPOC en nuestro país era del 10,2% (15,1% en varones y 5,7% en mujeres) de la población entre 40 y 80 años³¹.

Sin embargo, recientemente se han presentado los resultados preliminares del estudio EPI-Scan II, justo una década después de la publicación de la primera fase, y los datos que se han adelantado reflejan un aumento de la prevalencia en nuestro país, siendo la prevalencia de un 14,6% para varones y un 9,4% para mujeres, es decir ha disminuido ligeramente respecto a hace 10 años en los hombres y ha casi duplicado sus cifras en el caso de las mujeres³². Este aumento estaría relacionado directamente con el aumento de la enfermedad tabáquica en la mujer. Campañas publicitarias sobre tabaquismo se focalizaron en la década de los 70-80 en las mujeres y el resultado son mayores tasas de tabaquismo en mujeres que contribuyen a un aumento de la EPOC.

La tasa de infradiagnóstico de EPOC en España alcanza el 73%, cifra a todas luces inadmisibles, con una importante variabilidad geográfica y una distribución desigual por sexo, siendo 1,27 veces más frecuente el infradiagnóstico en mujeres que en hombres³³.

Por otra parte, nuevos estudios apuntan a que el pulmón de la mujer parece ser más susceptible a la EPOC que el pulmón masculino, y las mujeres desarrollan síntomas de esta enfermedad a una edad más temprana y con menos exposición al tabaco que los hombres. El estudio de epidemiología genética de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (*COPD Gene study*) sugiere que la obstrucción crónica de inicio temprano de la enfermedad pulmonar puede originarse en el útero en mujeres susceptibles de alteraciones en el desarrollo pulmonar, potenciado por asma materno y tabaquismo, factores genéticos e influencias hormonales. Los estudios futuros deberán centrarse en la contribución de factores heredados de la madre como genes mitocondriales y del cromosoma X para comprender la patogenia de la enfermedad y las influencias hormonales.

Las mujeres son a menudo mal diagnosticadas y padecen de manera desproporcionada otras comorbilidades como ansiedad y depresión. La transición menopáusica supone también una disminución de la función pulmonar en mujeres con EPOC, y representa una ventana para la intensificación del tratamiento. Se sabe también que los pacientes con EPOC, sobre todo mujeres, tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes *mellitus* tipo 2 frente a la población general.

En cuanto a las mujeres asmáticas, estas suelen sufrir un empeoramiento antes de la menstruación, que se conoce como asma premenstrual, se da sobre todo en mujeres que sufren de asma grave, de larga duración y obesidad. Se cree que es debido a una caída de la progesterona y a diferencia de la EPOC, el control del asma suele mejorar después de la menopausia en las mujeres que no reciben terapia hormonal.

Podemos concluir que las enfermedades respiratorias en las mujeres se manifiestan de forma más grave que en los varones, con mayor expresión sintomática y más afectación de la calidad de vida, y generan un mayor consumo de recursos sanitarios. Por ello, el abordaje global de estas enfermedades en la mujer es prioritario para mejorar el problema del infradiagnóstico y para reducir las desigualdades en salud por género.

3.4.- Enfermedades autoinmunes

Las Inmunodeficiencias son un grupo heterogéneo de enfermedades en las que se observa un inadecuado funcionamiento del sistema inmune. Hay más de 80 trastornos autoinmunes distintos. Si bien cada enfermedad es única, muchas comparten síntomas distintivos, como la fatiga, los mareos y la febrícula. Para muchas enfermedades autoinmunes, los síntomas aparecen y desaparecen o pueden ser algunas veces leves y otras veces graves. Las mujeres tienen una mayor incidencia y prevalencia de enfermedades autoinmunes que los hombres, más del 85% de pacientes con enfermedades autoinmunes múltiples, son mujeres^{34,35}.

El sexo femenino se somete a cambios endocrinos radicales al menos dos veces durante su vida, pubertad y menopausia, y muchas mujeres atraviesan una transición adicional: el embarazo, que puede o no ir acompañado de lactancia materna, además de los cambios hormonales mensuales durante la edad fértil. Estas transiciones endocrinas ejercen efectos significativos sobre el sistema inmunológico debido a interacciones entre las hormonas, sistema inmunológico innato y adquirido y citocinas pro y antiinflamatorias que modulan la susceptibilidad de la mujer a las enfermedades autoinmunes. Por el contrario, las propias enfermedades autoinmunes preexistentes afectan también a las transiciones endocrinas.

Efectos dependientes de la concentración de estrógenos, el rol de la progesterona, andrógenos, leptina, oxitocina, prolactina y la interacción y equilibrio entre las citocinas tipo Th1 y tipo Th2 van a afectar a la defensa del huésped, tolerancia inmunológica y autoinmunidad³⁴.

Las peculiaridades del sistema inmunológico plantean, por tanto, un enigma científico y médico ya que las mujeres también pueden haber desarrollado una respuesta inmune rápida y fuerte para proteger el desarrollo de fetos y bebés recién nacidos. Una mejor comprensión del impacto de todos estos factores podría ayudar en la predicción, prevención y cura de estas enfermedades debilitantes en la mujer.

Los trastornos autoinmunes más importantes influidos por el sexo con respecto a la prevalencia son: síndrome de *Sjögren*, lupus eritematoso sistémico, enfermedades del tiroides, artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple, hepatitis autoinmune³⁵ (Figura 9).

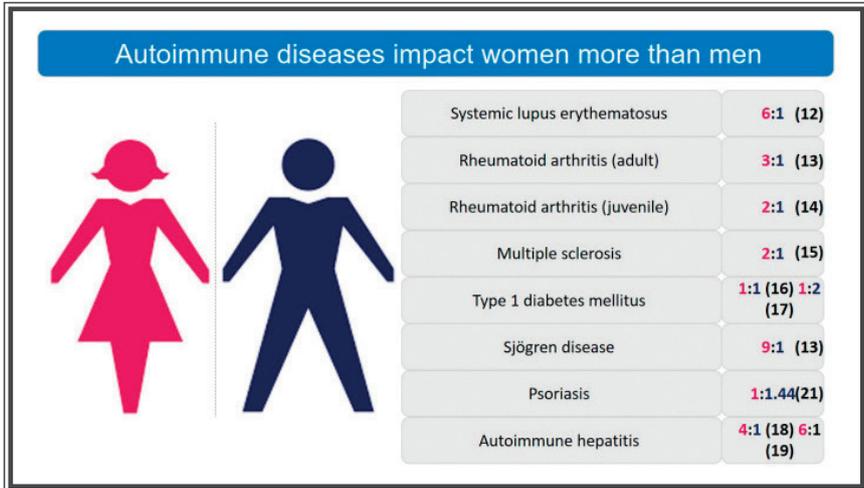


Figura 9. Diferencias de sexo en el ratio de prevalencia de enfermedades autoinmunes³⁵

El Síndrome de Sjögren: es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por un infiltrado inflamatorio a nivel de las glándulas exocrinas que conduce a un «síndrome seco», una combinación de ojo seco (xeroftalmía) y de boca seca (xerostomía); también puede presentar manifestaciones clínicas extraglandulares (cutáneas, articulares, pulmonares, renales, gastrointestinales). Es mucho más frecuente en mujeres que en hombres, sin conocer todavía las causas de esta diferencia.

Lupus eritematoso sistémico: enfermedad inflamatoria del tejido conjuntivo. Es más frecuente en mujeres y dos a tres veces más común en las mujeres afroamericanas y en las personas de ascendencia indígena americana y asiática que en las de raza caucásica.

Hepatitis autoinmune (HAI): es también más frecuente en el sexo femenino, está relacionada con algunos virus como el de hepatitis A, B y C, sarampión, fármacos como la metildopa, diclofenaco, atorvastatina, nitrofurantoína. Los pacientes con HAI pueden presentar síntomas asociados relacionados con la presencia de otros trastornos autoinmunes, entre un 10-50% de los casos. Las enfermedades más frecuentemente relacionadas son la tiroiditis, la diabetes *mellitus* tipo 1, la enfermedad celíaca y los trastornos reumatológicos.

Artritis reumatoide (AR): se trata de una inflamación de las articulaciones, con dolor en las articulaciones, rigidez, hinchazón y disminución del movimiento articular. Las más afectadas son las pequeñas articulaciones de las manos y los pies. Alrededor del 75% de los pacientes con AR son mujeres. De hecho, entre el 1 y el 3% de las mujeres pueden padecer artritis reumatoide en su vida. La enfermedad comienza con mayor frecuencia entre los 30 y 50 años.

Se ha identificado una predisposición genética en poblaciones de raza blanca, localizada en un epítipo compartido en el locus HLA-DR β 1 de antígenos de histocompatibilidad clase II. Se cree que factores ambientales desconocidos o no confirmados (p. ej., infecciones virales, tabaco) desencadenan y mantienen la inflamación articular.

Existen diferencias obvias entre los géneros en cuanto a la prevalencia, edad de inicio y el nivel de producción de los anticuerpos de la artritis reumatoide. Además, las mujeres suelen informar de más síntomas y obtienen puntuaciones peores en la mayoría de los cuestionarios, incluyendo los referidos al dolor, depresión y otros aspectos de la salud.

Se han buscado posibles razones de las diferencias de género en la AR sobre la base de las hormonas sexuales. La actividad de la enfermedad mejora en el 75% de las mujeres durante el embarazo y, después del parto se producen brotes hasta en un 90%. Los anticonceptivos orales y la terapia hormonal de reemplazo podrían proteger contra la AR, aunque los estrógenos tienen un impacto dicotómico sobre el sistema inmunológico al regular negativamente las respuestas inmunitarias inflamatorias y aumentar la producción de inmunoglobulinas³⁶.

Aún queda por realizar mucha investigación para poder esclarecer las bases de esta diferencia de género.

En cuanto a la **enfermedad tiroidea autoinmune** distinguimos: **tiroiditis de Hashimoto** o **hipotiroidismo**: afecta principalmente a las mujeres de mediana edad, aunque también puede presentarse en hombres y mujeres de cualquier edad y en niños y **enfermedad de Graves** o **Hipertiroidismo**: las personas que padecen otros trastornos del sistema inmunitario, como diabetes tipo 1 o artritis reumatoide, están en mayor riesgo de presentar la enfermedad de Graves. Los acontecimientos estresantes de la vida o las enfermedades pueden desencadenar esta patología en personas con predisposición genética. También durante el embarazo. El hipertiroidismo no tratado provoca fragilidad en los huesos porque afecta negativamente a la capacidad del cuerpo de incorporar calcio a los huesos, lo que agrava la enfermedad osteoporótica que ya es más prevalente en mujeres posmenopáusicas.

La Esclerosis múltiple (EM): es una enfermedad autoinmunitaria que afecta al sistema nervioso central (cerebro y médula espinal), prevalece en gran medida en las mujeres en edad reproductiva (entre 20 y 40 años), la relación es 2:1. Está estrechamente vinculada al ciclo reproductivo hormonal femenino y la mayoría de los casos de EM en la adolescencia se observan postpubertad. Sin embargo la aparición de la enfermedad en el hombre es a edad más tardía, a partir de los 60 años, siendo la progresión de la enfermedad y la neurodegeneración más rápida en los hombres.

Recientemente, en 2019, se ha publicado en la revista *Frontiers Endocrinology*³⁵, una revisión de la relación entre las enfermedades autoinmunes más prevalentes en mujeres y las tres transiciones endocrinas que sufre a lo largo de la vida. Durante las etapas de transición endocrina con niveles altos de hormonas femeninas (pubertad y embarazo), aumenta el riesgo de incidencia de lupus eritematoso sistémico y esclerosis múltiple, mientras que son un factor protector en la artritis reumatoide.

3.5.- Enfermedad de Alzheimer

Existe una comprensión cada vez mayor de las diferencias sexuales en la epidemiología, patogenia, curso clínico y diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (EA)³⁷.

La EA, es la forma más común de demencia neurodegenerativa y dos tercios de las personas con EA son mujeres. La edad es el mayor factor de riesgo, por lo que una mayor longevidad en las mujeres junto con un inicio más temprano de la patología durante la menopausia contribuyen a su carga desproporcionada en la mujer. El genotipo apolipo proteína *E épsilon 4* (APOE- ϵ 4), es el factor de riesgo genético más fuerte conocido para la aparición tardía de la enfermedad. La frecuencia del genotipo APOE- ϵ 4 no difiere según el sexo pero el riesgo de sufrir la enfermedad en los portadores de este genotipo es cuatro veces mayor en mujeres que en hombres entre las edades de 65 a 75 años. Este mayor riesgo en las mujeres portadoras de APOE- ϵ 4 se asocia con un mayor aumento de proteína tau fosforilada en presencia de ovillos neurofibrilares de B-amiloide frente a los hombres, además el curso clínico de la enfermedad es más rápido también en mujeres que en hombres³⁸. Trastornos como embarazos hipertensivos, ooforectomía bilateral precoz, menopausia precoz e inicio tardío de la terapia hormonal sustitutiva también se asocian con un mayor riesgo de EA en mujeres.

El metabolismo de la glucosa también parece representar un mecanismo fisiopatológico específico del sexo femenino en esta enfermedad. Existen estudios que han demostrado la aparición de déficits bioenergéticos en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas. Parece ser que la regulación estrogénica del metabolismo de la glucosa cerebral falla durante la perimenopausia lo que sugiere que la ventana de oportunidad óptima para la intervención terapéutica en las mujeres es en las primeras etapas del proceso de envejecimiento endocrino. Hay evidencia, sin embargo, de que las mujeres tienen menos probabilidades de recibir la dosis terapéutica adecuada y más probabilidades de consumir drogas con efectos cognitivos adversos frente a los hombres³⁹, como fármacos para el insomnio y ansiolíticos.

3.6.- Depresión

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una de las principales causas de carga de morbilidad en todo el mundo. Si bien la incidencia, los síntomas y el tratamiento del TDM apuntan hacia importantes diferencias sexuales, los mecanismos moleculares que subyacen a este dimorfismo sexual siguen siendo en gran parte desconocidos.

Algunos autores sugieren la influencia de la testosterona en la neuroquímica del cerebro, en las conexiones neuronales y en la función del mismo; estableciendo las diferencias entre los sexos en la salud mental. Sin embargo, las mujeres estarían en mayor riesgo de depresión durante períodos de flujos hormonales: ciclo menstrual, período periparto, período perimenopáusico y menopausia, lo que apoya un papel de las hormonas gonadales en la fisiopatología de la depresión⁵.

Existen otras teorías que apoyan que la mayor prevalencia de depresión en las mujeres, no es debido tanto a los cambios hormonales que sufre sino más bien por el rol de género que se le ha atribuido durante mucho tiempo, como mayor paro, más carga psicológica en la familia, mayor rol de cuidadora, mayor dependencia del hombre etc.

La investigación es cada vez más necesaria para cualquier enfermedad con un claro sesgo de sexo y/o género.

3.7.- Osteoporosis

La osteoporosis o fragilidad ósea facilita las fracturas que pueden llegar a ser espontáneas sin haber sufrido ningún traumatismo. El riesgo de sufrir una fractura a partir de los 50 años de edad es del 53,2% en las mujeres y del 20,7% en los hombres. La causa principal de la osteoporosis posmenopáusica es la privación estrogénica. El

aumento de la resorción ósea se produce en parte como resultado de la pérdida del efecto directo inhibitorio de los estrógenos sobre la función osteoclástica. Es posible que los estrógenos tengan también una acción estimuladora de la función osteoblástica. Además, la mujer es más propensa a sufrir osteoporosis debido al menor tamaño del esqueleto, el contenido mineral óseo total más reducido y la menor masa muscular, en comparación con los varones^{40,41}.

3.8.- Otros trastornos

Múltiples trastornos que aunque no se encuentran entre las principales causas de morbi-mortalidad, si son incapacitantes y causan una carga social, son también influidos por el sexo con respecto a la prevalencia. Por ejemplo, los trastornos del espectro autista son cuatro veces más prevalentes en hombres que en mujeres⁴¹. La enfermedad de Parkinson, la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente relacionada con la edad es más frecuente en hombres que en mujeres en una proporción 2:1.

En contraste, la migraña, fibromialgia y los trastornos alimentarios son tres veces más prevalentes en mujeres que en hombres.

La principal conclusión que podemos sacar de esta revisión, es que todavía estamos al principio de un largo camino para comprender la diferencia en la manera de enfermar entre los sexos por influencia de los polimorfismos genéticos, los cambios epigenéticos, hormonales, efectos dietéticos, factores ambientales y sistema inmune. Sin olvidar, además, el rol de género que ha adquirido la mujer a lo largo de la historia y que también ha ido contribuyendo a aumentar o disminuir la prevalencia de determinadas enfermedades.

4- IMPACTO DE LAS DIFERENCIAS DE SEXO Y/O GÉNERO EN LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS.

El sesgo en la participación de mujeres en los ensayos clínicos de diseño de fármacos proviene en parte de una decisión de 1977 de la FDA (*Food and Drugs Administration*) que prohibía a las mujeres en edad reproductiva participar en la fase I y la fase II de estudios de diseño de fármacos, a menos que se relacionasen con enfermedades. En estas etapas tempranas del diseño de fármacos se identifica la seguridad y efectividad de dosis, pero si sólo se incluía a hombres, es evidente que no se podían realizar los posteriores análisis de datos estratificados por sexo con la problemática añadida de qué si había un problema de eficacia y era específico del sexo femenino, no se podía averiguar hasta que se hubiera prescrito a muchas mujeres.

Entre 2004 y 2013, la FDA publicó que las mujeres sufrieron más de 2 millones de eventos adversos relacionados con los fármacos, en comparación con solo 1,3 millones para los hombres. Y de los diez me-

dicamentos retirados del mercado estadounidense entre 1997 y 2000, ocho fueron retirados por efectos secundarios que ocurrieron solo o principalmente en las mujeres. Aunque sigue habiendo una subrepresentación persistente de mujeres y adultos mayores en ensayos clínicos de fase temprana, fase I y fase II, cada vez es más evidente y así lo va apoyando la literatura científica que los efectos adversos de fármacos en las mujeres han contribuido a la creciente evidencia clínica de diferencias sexuales y a la necesidad de estudiar a hombres y mujeres durante todas las fases de desarrollo de fármacos⁴².

Algunos fármacos conocidos con diferencias farmacocinéticas en hombres y mujeres son por ejemplo: ondansetron, antiemético, antagonista serotoninérgico 5-HT₃. Sabemos por la publicación del año 2011 de la FDA (*figura 10*), sobre los efectos adversos a medicamentos, que las mujeres presentan mayor concentración plasmática de ondansetron (de 1,5 a 2 veces las concentraciones plasmáticas del fármaco) y un aclaramiento oral más bajo en comparación con los hombres.

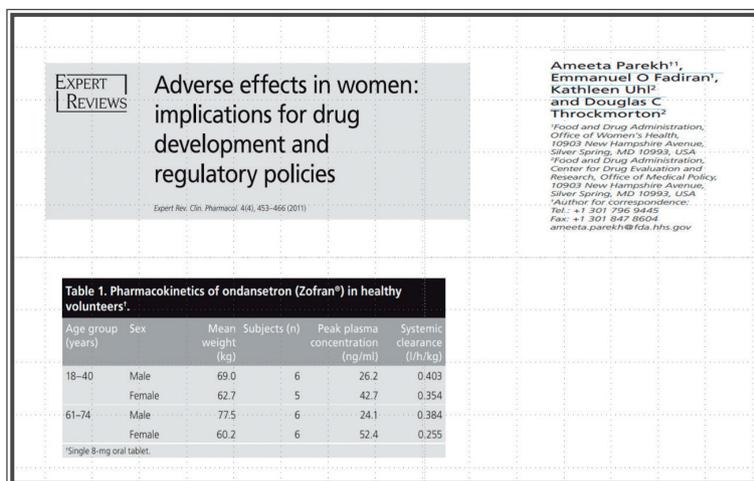


Figura 10. Efectos adversos de algunos fármacos en mujeres respecto a hombres.

Olanzapina: es un antipsicótico atípico aprobado para esquizofrenia y trastorno bipolar, cuya dosis inicial es de 5 a 10 mg/24h y dosis objetivo de 10 mg por día, excepto en poblaciones específicas que puedan acumular mayores concentraciones plasmáticas, como es el caso de las mujeres y adultos mayores de 65 años. Por ello en estas

poblaciones se recomienda 5 mg de dosis de mantenimiento y valorar eficacia. Además, una de las vías metabólicas es la del citocromo P450 1A2, enzima que es inducida por el tabaco, por lo que el aclaramiento de olanzapina es aproximadamente un 40% mayor en fumadores que en no fumadores. Los efectos combinados de edad, tabaquismo y sexo del paciente pueden conducir a diferencias farmacocinéticas; así las mujeres mayores no fumadoras pueden tener concentraciones plasmáticas más altas y más efectos adversos dosis dependientes que los hombres jóvenes fumadores⁴³.

Zolpidem: análogo de benzodiazepinas, para el tratamiento del insomnio a corto plazo, es uno de los ejemplos que tras 20 años en el mercado han tenido que sufrir unas recomendaciones de cambio de dosis en función del sexo, por un mayor ratio de efectos adversos en mujeres a las mismas dosis que los hombres, debido a la mayor proporción de grasa corporal en las mujeres que permite que el medicamento se acumule más tiempo. Hoy día se prescriben dosis de 5 mg en mujeres y 10 mg en hombres⁴⁴.

Bromuro de ipratropio: fármaco anticolinérgico utilizado en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que induce una respuesta broncodilatadora mayor en mujeres que en hombres y los beneficios son particularmente notables en mujeres no obesas. Los pulmones femeninos tienen mayor expresión génica para el receptor muscarínico M3 en relación con los receptores M2 que los pulmones masculinos. Por tanto, es más probable que las mujeres se beneficien más de ipratropio que los hombres en la enfermedad EPOC⁴⁵.

Además, se sabe que los efectos adversos de los medicamentos inhibidores del enzima angiotensina convertasa (IECAS) como la tos, así como las mialgias y riesgo de diabetes por *estatinas*, son más frecuentes en mujeres que en hombres, y también hay evidencias que sugieren que ante una insuficiencia cardíaca las mujeres precisan para su supervivencia de menor dosis de **B-bloqueantes, IECAS y ARA II** (antagonistas de los receptores de angiotensina II) que los hombres^{5,46}

Los anticonceptivos orales duplican e incluso triplican las cifras de hipertensión arterial en las mujeres que los toman, ya que aumentan de media las cifras de presión arterial en 7-8 mmHg⁵.

Desde que se aprobó la Ley de Revitalización del NIH en EE.UU. de 1993, muchos campos de la investigación biomédica han identificado diferencias en los sexos que influyen en la respuesta a los fármacos. Estos son sólo algunos de los ejemplos que van apareciendo en la literatura científica.

5.- CONCLUSIONES

Con esta exposición he pretendido hacer una amplia revisión bibliográfica sobre lo más conocido actualmente en la manera de enfermar y en la respuesta a los tratamientos farmacológicos desde la perspectiva del sexo y/o género. Es importante que desde cualquier ámbito de la salud: universidades, hospitales, clínicas, centros de salud, farmacias empecemos a ser conscientes de que hombres y mujeres no somos iguales a la hora de enfermar, ni de manifestar sintomatología ni a la hora de recibir un tratamiento. Tomar conciencia desde todos los ámbitos de la sociedad, sobre todo los sanitarios, es un primer paso para construir un mundo más justo tanto para hombres como para mujeres.

Necesitamos una ciencia que valore las diferencias entre mujeres y hombres. Esa es la gran asignatura pendiente.

He dicho.

MUCHAS GRACIAS

6 – BIBLIOGRAFÍA

1. Sugimoto CR , Ahn Y-Y, Smith E, Macaluso B, Larivière V. **Factors affecting sex-related reporting in medical research: a cross-disciplinary bibliometric analysis.** Lancet 2019; 393: 550–59.
2. Arnold AP. **A general theory of sexual differentiation.** J Neurosci Res 2017; 95: 291–300.
3. Nosek BA, Smyth FL, Sriram N, et al. **National differences in gender–science stereotypes predict national sex differences in science and math achievement.** Proc Natl Acad Sci USA 2009, 106: 10593–97.
4. Regitz-Zagrosek V. **Sex and gender differences in health.** Series on Sex and Science. EMBO Rep 2012;13 (7): 596-60. <https://doi.org/10.1038/embor.2012.87>.
5. Mauvais-Harvis F et al. **Lancet 2020**; 396:565-82.
6. Clayton JA, Tannenbaum C. **Reporting Sex, Gender, or Both in Clinical Research?.** JAMA 2016;316(18):1863-1864.
7. Valls C, Banqué M, Fuentes M, Ojuel J. **Morbilidad diferencial entre mujeres y hombres.** Anuario de psicología 2008; 39(1):9-22.
8. Verbrugge LM. **Gender and Health: An Update on Hypotheses and Evidence.** Journal

- of Health and Social Behavior 1985;26(3):156-182.
9. Bernstein B and Kane R. **Physicians' Attitudes toward Female Patients.** Medical Care 19981; 19(6): 600-608.
 10. Sugimoto C, Yong-Yeol A, Smith E, Macaluso B, Larivière V. **Factors affecting sex-related reporting in medical research: a cross disciplinary bibliometric analysis.** Lancet 2019; S0140-6736(18)32995-7.
 11. **World health statistics overview 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals.** Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/DAD/2019.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 12. Heron M. **Deaths: Leading Causes for 2017.** Natl Vital Stat Rep 2019; 68(6): 1–77.
 13. INEM, 2018. (Consultado el 05-05-2021).
https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259
 14. Kunstmann S, Gainza D. **Enfermedad cardiovascular en la mujer: fisiopatología, presentación clínica, factores de riesgo, terapia hormonal y pruebas diagnósticas.** Rev. med. clin. condes 2015; 26(2) 127-132.
 15. Millett ERC, Peters SAE, Woodward M. **Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants.** BMJ 2018; 363: k4247.
 16. Snyder ML, Love S-A, Sorlie PD, et al. **Redistribution of heart failure as the cause of death: the Atherosclerosis Risk in Communities Study.** Popul Health Metr 2014; 12: 10.
 17. Bugiardini R, Ricci B, Cenko E, et al. **Delayed care and mortality among women and men with myocardial infarction.** J Am Heart Assoc 2017; 6: e005968.
 18. Dreyer RP, Beltrame JF, Tavella R, et al. **Evaluation of gender differences in door-to-balloon time in ST-elevation myocardial infarction.** Heart Lung Circ 2013; 22: 861–69.
 19. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, et al. **Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study.** Am Heart J 2001; 141: 735–41.
 20. Petrov G, Dworatzek E, Schulze TM, et al. **Maladaptive remodeling is associated with impaired survival in women but not in men after aortic valve replacement.** JACC Cardiovasc Imaging 2014; 7: 1073–80.
 21. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, et al. **Ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA): developing evidencebased therapies and research agenda for the next decade.** Circulation 2017; 135: 1075–92.
 22. Howe MD, McCullough LD. **Prevention and management of stroke in women.** Expert

Rev Cardiovasc Ther 2015; 13: 403–15.

23. Brea A, Laclaustra M, Martorell E, Pedragosa A. **Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en España.** Clínica e Investigación en aterosclerosis 2013; 25(5):211-17. DOI: 10.1016/j.arteri.2013.10.006
24. **Atlas del ictus en España 2019** p56.
25. Sundström J, Söderholm M, Söderberg S, et al. **Risk factors for subarachnoid haemorrhage: a nationwide cohort of 950 000 adults.** Int J Epidemiol 2019; 48: 2018–25.
26. Wagner AD, Oertelt-Prigione S, Adjei A, et al. **Gender medicine and oncology: report and consensus of an ESMO workshop.** Ann Oncol 2019; 30: 1912–24.
27. Dunford A, Weinstock DM, Savova V, et al. **Tumor-suppressor genes that escape from X-inactivation contribute to cancer sex bias.** Nat Genet 2017; 49: 10–16.
28. GLOBOCAN 2020 Gráfico: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>) © International Agency for Research on Cancer 2020.
29. Hu G, Zhou Y, Tian J, Yao W, Li J, Li B, et al. **Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a metaanalysis.** Chest. 2010;138:3-6.
30. World Health Organization. **Global Burden of Disease Website. 2020.** https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/ [acceso 18-5-2020].
31. Ancochea J, Badiola C, Durán-Tauleria E, García Río F, Miravittles M, Muñoz L, et al. **Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España.** Arch Bronconeumol. 2009;45:41-7.
32. Vademecum.[sede web] [acceso 18-5-2020] **Los resultados preliminares del estudio EPISCAN II revelan que Cataluña, Extremadura y Galicia son las autonomías con mayor prevalencia de EPOC.**
Disponible en: https://www.vademecum.es/noticia-191001los-resultados-preliminares-del-estudio-episcan-ii-revelan-que-catalu+ntilde+a,+extremadura+y+galicia+son+las+autonom+iacute+as+con+mayor+prevalencia+de+epoc_13_445.
33. Ancochea J, Miravittles M, García Río F, Muñoz L, Sánchez G, Sobradillo V, et al. **Infradiagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mujeres: cuantificación del problema, determinantes y propuestas de acción.** Arch Bronconeumol. 2013;49:223-9.
34. Berger A. **Th1 and Th2 responses: What are they?**BMJ 2000;321(7258):424. doi: 10.1136/bmj.321.7258.424.
35. Desai MK and Brinton RD. **Autoimmune Disease in Women: Endocrine Transition and Risk Across the Lifespan.** Front. Endocrinol. 2019;10:265. doi: 10.3389/fendo.2019.00265.

36. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F and the QUEST-RA Group. **Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA Study.** *Arthritis Research & Therapy* 2009; 11:R7 .doi:10.1186/ar2591.
37. Nebel RA, Aggarwal NT, Barnes LL, et al. **Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: a call to action.** *Alzheimers Dement* 2018; 14: 1171–83.
38. Neu SC, Pa J, Kukull W, et al. **Apolipoprotein E genotype and sex risk factors for Alzheimer disease: a meta-analysis.** *JAMA Neurol* 2017; 74: 1178–89.
39. Mosconi L, Berti V, Quinn C, et al. **Perimenopause and emergence of an Alzheimer's bioenergetic phenotype in brain and periphery.** *PLoS One* 2017; 12: e0185926.
40. Borgström F, Karlsson L, Ortsäter G, Norton N, Halbout P, Cooper C et al. **Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities.** *Arch Osteoporos* 2020; 15(1):59.
41. Cawthon PM. **Gender differences in osteoporosis and fractures.** *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469:1900-5.
42. Parekh A, Fadiran E, Uhl K, Throckmorton D. **Adverse effects in women: implications for drug development and regulatory policies.** *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011; 4(4): 453–466.
43. Zyprexa® (olanzapine) **US FDA drug product labeling** <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=31419> (Accessed 10 octubre 2020).
44. Tannenbaum C, Day D. **Age and sex in drug development and testing for adults.** *Pharmacological Research* 2017; 121:83-93.
45. Li X, Obeidat M, Zhou G, Leung J, Tashkin D, Wise R et al. **Responsiveness to Ipratropium Bromide in Male and Female Patients with Mild to Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** *Ebiom* 2017;19(5):139-45.
46. Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, Sama I, 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: 1254–63.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

Ilmo. Sr. Dr. D. Agustín Llopis González

Ilmas autoridades

Excmos e Ilmos Señoras y Señores Académicos

Señoras y Señores

Es un gran honor para mí ser el responsable de pronunciar la contestación al discurso de entrada de una académica, que, ya siendo académica correspondiente de esta joven Institución, pasa a ser en el acto de hoy académica de número de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana. En el corto recorrido de esta Academia siempre es motivo de alegría incorporar académicas que pluralicen la Institución porque aportan sus conocimientos y experiencias sobre determinados aspectos de nuestra profesión. En el caso concreto que nos ocupa hoy la generación de nuevo conocimiento sobre la perspectiva de sexo y/o género en medicina y farmacología aporta información que ayuda a plantear por qué y cómo los sesgos por sexo pueden llevar a un concepto erróneo de ciertas enfermedades, sobre todo en las mujeres, e influir en sesgos de género en el proceso asistencial, tanto en el

esfuerzo diagnóstico (acceso, demora y espera desigual a la atención sanitaria oportuna desde el comienzo de los síntomas, y errores diagnósticos) como en el esfuerzo terapéutico derivado de ese diagnóstico.

También constituye para mí una satisfacción personal por cuanto comparto con la nueva académica parte de mi experiencia personal en farmacia comunitaria, además de haber sido su profesor en la asignatura de higiene cuando cursaba sus estudios de farmacia en la Universidad de Valencia.

La Dra Maite Climent nació en Benicolet (Valencia), el 1 de enero de 1962. Cursó la Licenciatura en farmacia en la Facultad de Farmacia de la Universitat de Valencia (1979-84). Al finalizar los correspondientes estudios se incorpora a la Cátedra de Parasitología en la referida Facultad de Farmacia como Ayudante de clases Prácticas, desde 1984 hasta 1988, así como a un grupo de Investigación en parasitofaunas bajo la dirección del Prof. Dr. Mas Coma (asesor de la OMS) y del Dr. Guillermo Esteban. Su *formación académica* se completa con la obtención del Título de Diplomada en Óptica y Acústica audiométrica por la Universidad de Santiago de Compostela, curso 1988-89. Más tarde Diplomada en Ortopedia por la Universidad Alcalá de Henares, 1994. Y Diplomada en Sanidad en 2008 por la escuela Nacional de Salud.

Su actividad profesional en farmacia comunitaria se inició en 1989 y desde entonces nunca ha dejado de trabajar en farmacia comunitaria. En el año 1998, junto a otros 10 compañeros formaron, gracias a la ayuda del Muy Ilustre Colegio de Farmacéuticos de Valencia, el primer grupo de investigación en Atención Farmacéutica de la Comunitat, el grupo LA NARANJA de investigación, con reuniones mensuales para debatir casos clínicos.

El 11 de septiembre de 2001, el día que atacaron las torres gemelas, fundó con el grupo LA NARANJA y otros compañeros de gran prestigio profesional la primera Sociedad Científica de farmacia familiar y comunitaria de la Comunitat valenciana: SFAC-CV.

La aplicación práctica de la farmacología en los pacientes con el estudio sobre la necesidad, efectividad y seguridad de los medicamentos en cada paciente de forma individual, es decir, la detección de problemas relacionados con los medicamentos y los resultados negativos

de la medicación los estudió primero al cursar el **Master de Experta en Seguimiento Farmacoterapéutico** (Universidad de Granada, 2004), y posteriormente cada día durante el ejercicio de su vida profesional.

En 2007 se le adjudicó por oposición pública de la *Conselleria de Sanitat* la autorización para la apertura de una nueva oficina de farmacia (DOGV 28-4-2006 nº5248, según consta en el acta 28-02-2007), en L'Olleria (Valencia), dónde realiza su labor asistencial desde entonces.

Doctora en Farmacia por la Universidad Cardenal-Herrera CEU, tesis desarrollada en el Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias de la Salud, titulada "*Estudio de factores asociados al Deterioro Cognitivo. Prevención desde la Oficina de Farmacia*". Diciembre, 2014, obteniendo la calificación de Sobresaliente "*Cum laude*".

Desde el año 2014, que entra a formar parte de la Junta de Gobierno de SEFAC (Sociedad de Farmacia Familiar y Comunitaria) como Presidenta de SEFAC Comunidad Valenciana, no ha dejado de participar activamente en reuniones, webinars formativos y congresos científicos, formando parte en varios de ellos de los comités científico y organizador respectivamente. Además, ha sido Secretaria y Vicesecretaria del I y II Congreso Nacional médico farmacéutico SEMERGEN-SEFAC, durante los años 2019 y 2020 respectivamente.

En su carrera profesional también ha impartido **formación docente y práctica** en el título propio de "Especialista Universitario en Atención Farmacéutica y Farmacia Asistencial" (2001-2006) y en el "Máster Oficial de Atención Farmacéutica y Farmacia Asistencial" (2006-2010) de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Cardenal-Herrera CEU (con más de 120 horas impartidas). También participó por deseo del Departamento de Farmacología de la Universidad de Valencia en la docencia de atención farmacéutica en diabetes en el curso 2004-2005, asimismo participó en la impartición de numerosas ponencias en atención farmacéutica al paciente diabético en el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia desde los años 2002 hasta 2008.

Actualmente y desde el año 2013 es profesora colaborada externa de la asignatura "atención farmacéutica" a alumnos de 5º curso del grado en Farmacia de la Universidad Cardenal-Herrera CEU, en las asignaturas de "incumplimiento terapéutico o no adherencia al trata-

miento” y en “deterioro cognitivo leve”.

Asimismo, su actividad docente dentro de la Sociedad Científica a la que pertenece (SEFAC) es amplia, tanto en la dirección y coordinación de cursos (Salud de la Mujer en perimenopáusia 2016,2020, Cáncer de mama 2019, curso de formación en Osteoporosis 2021), como en la impartición de ponencias y clases en cursos de formación y congresos, todos ellos acreditados y consensuados con las respectivas sociedades científicas médicas sobre las que versa la formación.

En cuanto a su **actividad investigadora**, ha participado en diversos proyectos de investigación financiados tanto por fondos estatales (CAICYT) como autonómicos (GV05/179.2005-2007). También en varios proyectos de investigación de la Universidad de Granada en Seguimiento farmacoterapéutico. Presentó, por otra parte, en varios Simposios Dader diversos trabajos asistenciales en farmacia, durante los años 1998 hasta 2006.

Actualmente, forma parte del comité científico de investigación en tres grandes proyectos:

- **Proyecto CRIDECO.** Cribado de deterioro cognitivo en población con quejas subjetivas de memoria. Una actuación coordinada entre la farmacia comunitaria y la atención médica primaria. Este proyecto ha sido financiado con la obtención de la II BECA PROYECTO KNOW ALZHEIMER. Resolución mayo/2018. Proyecto avalado por la sociedad valenciana de neurología y la sociedad valenciana de médicos de atención primaria (Semergen), Universidad Cardenal Herrera CEU y SEFAC. Actualmente este proyecto, desde el año 2020, forma parte de la Cátedra CRIDECO de colaboración entre el Micof y la Universidad Cardenal Herrera CEU.
- **Proyecto COFARTEN:** Miembro del Comité Científico del proyecto de determinación del Riesgo Vascular y Rigidez Arterial en Atención Primaria. Inicio Diciembre de 2018. Este proyecto está avalado por la Sociedad Española de Hipertensión y Liga para la lucha de la Hipertensión arterial (SEHLE-LA), por la Sociedad Valenciana de Medicina Interna (SMICV) y por SEFAC.

- Proyecto “PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN FARMACIA COMUNITARIA: Detección de fármacos nefrotóxicos y ajuste de dosis”. Inicio junio 2019. Avalado por la Sociedad Valenciana de Nefrología.

En el apartado de **publicaciones** es autora de varios artículos en Revistas indexadas, algunas pertenecientes al percentil Q1 (RIC, Med Clin, Artery Research, *Frontiers in Pharmacology* 2018, 2019, J. Vis. Exp 2020). Autora de más de 50 posters en congresos nacionales y tres internacionales. Destaca el Primer premio especial en el VI Congreso Nacional de SEFAC, Málaga 2014 y Primer Premio en Categoría de Servicios Profesionales Farmacéuticos (Detección de Rigidez Arterial) del VII Congreso Nacional de SEFAC, Zaragoza 2016.

Ha escrito capítulos en varios libros como el Manual de Farmacología. Guía para el uso racional del medicamento, junto a Profesores como el Dr Antonio Zarzuelo y la Dra Lucrecia Moreno y el libro de práctica clínica en protocolos de indicación farmacéutica, junto a la Dra María José Faus Dáder y el Dr. Fernando Martínez (2019).

Gran defensora de la farmacia asistencial, es de destacar su labor asistencial e investigadora que no ha cesado desde la formación de SFAC-CV en el año 2001, participando además, de todo lo descrito anteriormente, en funciones de salud pública como son los cribados tanto de base poblacional como cribados dirigidos a población de riesgo con el fin de detectar posibles pacientes diabéticos ocultos, hipertensos de novo o mal controlados, pacientes con deterioro cognitivo leve y campañas de educación sanitaria con el fin de conseguir la participación de la población comunitaria en las medidas de prevención de la administración sanitaria, en colaboración con facultativos médicos de diferentes especialidades.

El tema del discurso de entrada como académica me ha resultado muy actual, interesante y de gran importancia tanto para la comunidad científica como para el ser humano como especie, ya que obviar las diferencias que nos separan biológicamente a los hombres y las mujeres, y tomar sólo como referencia de especie humana al hombre supone prácticamente obviar a la mitad de la población.

Es importante reconocer que la necesidad de comprender mejor estas diferencias ha llevado a muchos investigadores a utilizar cada vez más a varones y mujeres en los ensayos clínicos, e incluso ha animado a los investigadores a utilizar ratones macho y hembras en la investigación preclínica.

El hecho de que en Estados Unidos exista desde 1993 una ley federal que obligue a que los investigadores incluyan tanto a hombres como a mujeres en todos los ensayos clínicos, a menos que exista una razón científica específica por la que solo se deba incluir un sexo, y que en 2014 los Institutos Nacionales de Salud (NIH) emitieron el requisito de que los solicitantes de subvenciones utilizarán animales machos y hembras en su trabajo de laboratorio, ha contribuido a mejorar el avance de la medicina y farmacología desde la perspectiva de género, como nos ha explicado la Dra. Climent en su disertación.

Afortunadamente para todos, el cambio ya está surtiendo efecto. En la revisión de artículos de investigación biomédica publicada en 2019, el 49% de los trabajos ya utilizó varones y mujeres, frente al 28% que también utilizó ambos sexos en una revisión similar en 2009.

A medida que la investigación continúa teniendo un mayor equilibrio de género y se realizan más investigaciones sobre cómo la enfermedad afecta a ambos sexos de manera diferente, los científicos y personal sanitario aprenderán mejores formas de comprender, tratar y combatir una amplia variedad de enfermedades crónicas y de afecciones.

Quiero puntualizar varios aspectos importantes de este discurso, por un lado, señalar que la diferencia en los conceptos de sexo y de género. desde el punto de vista de la medicina es de vital interés, ya que el sexo se basa en diferencias en las configuraciones cromosómicas, en la secreción de hormonas y en procesos fisiológicos propios, y resulta bastante curioso que siendo el sexo una variable fundamental de la fisiología humana, rara vez se considera en el diseño de estudios fisiológicos básicos, y resulta una contradicción científica que el sexo del material experimental sea ignorado en una era de atención a la salud personalizada. Asimismo, las diferencias en la forma de enfermar por la condición de género están más relacionada con los roles que cada uno adquiere en la sociedad, y variará mucho si hablamos del primer mundo

o de mundos dónde la mujer, por desgracia, sigue estando considerada a merced del hombre. La equidad de género no es solo una cuestión de justicia y derechos, es crucial para producir la mejor investigación y brindar la mejor atención a los pacientes. El campo de la ciencia, la medicina y la salud global debe trabajar para mejorar la vida humana en todo el planeta, y por tanto representar a las sociedades a las que sirven, intentando siempre la equidad y la justicia entre todos los seres humanos.

Todos tenemos claro que las mujeres tienen una fisiología única, distinta a la del hombre, y su experiencia de la enfermedad y sus respuestas a las intervenciones terapéuticas a menudo son significativamente diferentes de las de los hombres. Tanto es así, que actualmente las autoridades científicas a nivel mundial sugieren que el sexo y/o género debe ser considerado como una variable en la investigación biomédica. Sin embargo, a pesar de la creciente evidencia de que el sexo de una persona es uno de los moduladores más importantes del riesgo de enfermedad y respuesta al tratamiento, se observa una falta de consideración de éste en cuanto a la toma de decisiones clínicas (incluida la elección de pruebas de diagnóstico, fármacos y otros tratamientos). Esto es sorprendente dado el creciente interés en la medicina de precisión, que debe empezar con la atención a las diferencias de género en la medicina.

Por otro lado, en 1991, un artículo fundamental publicado en *The New England of Medicine* inició el debate sobre los sesgos de género en la atención sanitaria. Se detectó una diferencia significativa según el sexo en la realización de angiografías coronarias en pacientes hospitalizados en los hospitales de *Harvard* y *New Haven* por enfermedad coronaria, mayor en los hombres que en las mujeres incluso al controlar por edad, comorbilidad y gravedad. Al no seguir las mujeres, el prototipo de enfermedad cardiovascular en síntomas ni signos al de los hombres, en muchas ocasiones, la enfermedad concreta, como es el caso de los infartos, no es sospechada en las mujeres. Las consecuencias son errores y demoras en el proceso diagnóstico y en la estrategia terapéutica, y pronósticos inciertos en términos de morbilidad y mortalidad.

Así pues, se ha demostrado ampliamente el sesgo diagnóstico en las mujeres que supone, como es el caso del infarto, la utilización del patrón de síntomas masculino. Tanto las pruebas diagnósticas como la

prueba de esfuerzo difieren entre hombres y mujeres en las enfermedades cardiovasculares; en las mujeres muchas veces pueden dar falsos negativos. Otra de las pruebas controvertidas es la coronariografía; si no se considera que las mujeres, especialmente las jóvenes, tienden a tener más problemas microvasculares, es difícil que se encuentren las obstrucciones que se esperaría ver en un problema coronario.

El ictus, a pesar de ser la primera causa de muerte en las mujeres en España, hasta hace poco aún se realizaban menos pruebas diagnósticas a las mujeres que a los hombres por la inespecificidad de la sintomatología ya que no se adhería al patrón masculino. Actualmente y gracias a las guías clínicas está revirtiendo esta situación. El debate debería comenzar por investigar los síntomas inespecíficos que acontecen para una determinada patología a hombres y mujeres y esclarecer que hay de común en ambos sexos, y por otra parte, qué es específico de mujeres y hombres. Sin olvidar que el foco de atención ha de estar más en los infartos cerebrales que en los de miocardio en el caso de las mujeres.

Por otro lado, las mujeres viven más tiempo que los hombres y por tanto las complicaciones cardiovasculares son mayores ya que la aterosclerosis se va desarrollando con los años y el sistema vascular de la mujer deja de estar protegido a partir de la menopausia. Es en esta etapa donde la mujer comienza a sufrir patología del sistema circulatorio, obesidad, síndrome metabólico que al no haber sido estudiado como en el hombre, no se ha hecho tanta labor preventiva sobre ella y cuando la enfermedad da síntomas el problema ya se ha cronificado.

Y a pesar de que hace siglos que sabemos que hay problemas de salud que atañen mayoritariamente al sexo femenino como los trastornos de la menstruación, los tumores ginecológicos o las patologías vinculadas al embarazo no todos saben, ni siquiera hoy, que la mayoría de personas mayores de 50 años con la tensión arterial alta son mujeres, que las miopatías afectan al 20% de la población femenina de más de 40 años, que las mujeres mayores de 50 años sufren más trastornos de las glándulas paratiroides por déficit de vitamina D y que por su biología las mujeres son más sensibles a los tóxicos medioambientales.

No obstante, la mujer también ha sufrido en las últimas décadas cambios sociales que han contribuido al aumento de estas patologías

y a la presencia de otras patologías que anteriormente eran casi exclusivas del hombre. Es el caso del aumento del número de mujeres fumadoras con el consiguiente aumento de la EPOC, además de que suelen ir sobrecargadas de trabajo porque siguen dedicando parte de su tiempo a cuidar de los demás, pero poco de ellas. Y cuando llegan a las consultas la presencia de dolores inespecíficos, cansancio, ansiedad y depresión, son síntomas muy recurrentes. Cada vez es más frecuente leer literatura médica con el concepto de medicina de género.

No es una mera cuestión de equidad, ya que considerar si el paciente es hombre o mujer significa mejorar los diagnósticos y tratamientos y, en consecuencia, la salud y bienestar de la población ya que las diferencias de sexo en el ámbito de la salud aducen a razones genéticas, por ello actualmente se está estudiando qué diferencias hay en la expresión genética de los cromosomas X e Y, hormonales y sociales.

Además, las transiciones endocrinas que sufre la mujer a lo largo de su vida influyen directamente en las enfermedades que padece. Durante la etapa fértil, tras la pubertad, la anemia ferropénica suele acompañarla hasta la menopausia y esa falta de hierro puede producir cansancio, malestar y dificultades de memoria o de concentración, confundiendo el problema de salud con algún problema psicológico con prescripción de ansiolíticos o antidepresivos. Un dato curioso al respecto es que en España el 85% de los psicofármacos se administra a mujeres, quienes acuden más al médico de atención primaria por cansancio, dolor y ansiedad, síntomas que no suelen tener un diagnóstico y se atribuyen con frecuencia a una etiología psicológica sin buscar sus causas.

La menopausia es responsable directamente de dos patologías muy prevalentes en las mujeres a partir de los 60 años, la ECV y la osteoporosis. Pero también enfermedades relacionadas con el tiroides, la migraña o la depresión parecen estar relacionadas con los estrógenos y la serotonina. Actualmente se está estudiando si las diferencias en la expresión del dolor, mucho más frecuente en mujeres, está relacionado con el endotelio vascular, cargado de receptores estrogénicos que podrían justificar vasodilataciones y vasoconstricciones derivadas del nivel estrogénico y de los cambios hormonales que sufre la mujer en los distintos ciclos de su vida.

La problemática del cáncer es también muy interesante cuando se estudia con la perspectiva de género, si bien es cierto que los hombres padecen más cáncer de próstata y las mujeres de mama, la supervivencia es mayor en mujeres que en hombres incluso en cánceres de órganos similares, como el de colon y recto, vejiga urinaria, pulmón etc. Cuando la información relacionada con la salud se analiza con esta mirada hay datos que sorprenden, como el de que las mujeres sufren cáncer de colon a edades más tardías y en una localización distinta y responden mejor a los tratamientos con quimioterapia.

Por último es importante señalar que la menor presencia de las mujeres en los ensayos clínicos con medicamentos está relacionada con el temor de exponer a la mujer a riesgos durante la edad reproductiva, pero es muy importante que estén porque la mujer, debido a su menor masa corporal, su diferente sensibilidad al dolor y por su distinto metabolismo enzimático y su mayor grasa corporal, reacciona de forma diferente a muchos medicamentos, ya comentados en el discurso de ingreso, así como a tóxicos como el alcohol y el tabaco que a la misma dosis tienen un mayor efecto tóxico en la mujer. Sabemos que fármacos como la aspirina a dosis de 100 mg/día utilizado ampliamente en atención primaria como antiagregante plaquetario es mucho más efectiva y proporciona un mayor beneficio a mujeres que a hombres en la prevención del accidente cerebrovascular isquémico. Asimismo, se sabe que el sexo femenino es un factor de riesgo de insuficiencia hepática fulminante a dosis terapéuticas de paracetamol; hoy se aconseja reducir a 500 o 650 mg de paracetamol cada 8 h/día en mujeres y dejar dosis de 1 g/ 3 veces al día si es necesario en personas adultas varones, aunque no se conoce todavía los mecanismos que regulan estas diferencias entre ambos sexos.

Por tanto, hacen falta más análisis demográficos estratificados de los datos de las fases 1 y 2 por sexo y edad en los ensayos clínicos de fármacos, para aumentar la efectividad y reducción de reacciones adversas a los medicamentos.

La receta para cambiar esa ciencia que obvia a la mitad de la población es sencilla, en teoría. Bastaría con incluir **una perspectiva de sexo y/o género en las facultades de medicina, farmacia, enfermería etc**, así como en la investigación y en todas las actividades relacionadas con la salud.

Mi enhorabuena Dra. Maite Climent Catalá; es una gran satisfacción tanto a nivel institucional como personal tener la oportunidad de darle la bienvenida a la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana.

Muchas gracias



Farmacéuticos

Consejo General de Colegios Farmacéuticos



**Colegio Oficial
de Farmacéuticos
de la Provincia
de Alicante**



MUY ILUSTRE COLEGIO OFICIAL
DE FARMACÉUTICOS DE VALENCIA



**IL·LUSTRE
Col·legi Oficial
de FARMACÈUTICS
de CASTELLÓ**