

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE SALAMANCA

**CONSIDERACIONES SOBRE IMPACTO
DE LA EDAD Y EL SEXO EN LA EFICACIA
Y SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS**

DISCURSO

para la recepción de la Académica Correspondiente

DRA. DÑA. M. JOSEFA GARCÍA BARRADO

y presentación del

Excmo. Dr. D. Francisco S. Lozano Sánchez

Académico de número



SALAMANCA, 2024

Printed in Spain. Impreso en España
Depósito legal: S. 151-2024

NUEVA GRAFICESA
Avda. de la Aldehuela, 80
37003 Salamanca

ÍNDICE

Discurso de presentación de la Drs. Dña. M. Josefa García Barrado como académica correspondiente por el Excmo. Dr. D. Francisco S. Lozano Sánchez académico de número	9
Consideraciones sobre impacto de la edad y el sexo en la eficacia y seguridad de los medicamentos. Discurso de la Dra. Dña. M. Josefa García Barrado	17
Preámbulo y Agradecimientos	19
Consideraciones sobre impacto de la edad y el sexo en la eficacia y seguridad de los medicamentos	23
Apunte histórico	23
La edad como variable en el ensayo clínico pre-comercialización	25
Influencia de la edad en los parámetros farmacológicos	26
Justificación de la escasa representación de ancianos	28
Medidas alternativas	30
	7

Panorama actual del ensayo clínico en mayores de 65 años	30
El sexo como variable en el ensayo precomercialización	33
Situación de la investigación preclínica considerando diferencias de sexo.....	33
Situación de la investigación clínica considerando diferencias de sexo	34
Influencia del sexo en los parámetros farmacológicos	36
Panorama actual del ensayo clínico en mujeres.....	39
Reflexión final	41
Referencias	43

DISCURSO DE PRESENTACIÓN
DE LA DRA. DÑA. M. JOSEFA GARCÍA BARRADO
como Académica Correspondiente
de la Real Academia de Medicina de Salamanca

por el
EXCMO. DR. D. FRANCISCO S. LOZANO SÁNCHEZ
Académico de Número
de la Real Academia de Medicina de Salamanca

Excmo. Sr. Rector,
Excmos. Sres. Presidentes de Honor,
Excmas. e Ilmas. Autoridades,
Excmos. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos,
Señoras y señores.

Inicialmente deseo agradecer a la Junta de Gobierno de la Corporación que permita que un servidor sea quien tenga la responsabilidad, honor y placer de presentar al nuevo académico.

Esta tarde ingresa en la RAMSA la Dra. Dña. Josefa García Barrado como Académica Correspondiente.

Presentar una nueva incorporación obliga a glosar los méritos que han hecho del nuevo académico merecedor de tal nombramiento. Pues bien, la lectura del curriculum vitae profesional y universitario de la profesora García Barrado es simplemente vasto por extenso, y sorprendente por su calidad.

Licenciada en farmacia en 1986, cinco años más tarde (1991) se doctora en farmacia, ambas por la Universidad de Salamanca. Desde 2002 es profesora titular de Farmacología en el Departamento de Fisiología y

Farmacología de la Facultad de Medicina de la citada universidad.

Entre 1993 y 1996 fue investigadora postdoctoral en el grupo del Prof. Henquin, catedrático y jefe de la Unidad de Endocrinología y Metabolismo de la Universidad Católica de Lovaina (Bruselas). Posteriormente fue investigadora visitante en el laboratorio del Dr. Carpené, director de la Unidad de Investigación de la Obesidad de la Universidad Paul Sabatier de Toulouse (Francia).

Su principal línea de investigación está centrada en el estudio de fármacos que regulan la homeostasis de la glucosa, los lípidos y la secreción de insulina, explorando su participación en patologías como la diabetes y la obesidad. Actualmente ha expandido su área de investigación para incorporar el campo de la neuroendocrinología. En este orden de ideas, destacar que fruto de la colaboración con el Dr. Burks, ha trabajado con modelos deficientes en el sustrato del receptor de insulina, el llamado "KO-Irs2".

Ha sido investigadora principal (IP) en 7 proyectos competitivos, de los 16 proyectos financiados por agencias regionales, nacionales e internacionales, en donde ha participado. En este apartado hay que resaltar que es investigadora del Grupo de Investigación Reconocido (GIR) de la Universidad de Salamanca "Neuroendocrinología y Obesidad" adscrito al Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL) e Instituto de Neurociencias de Castilla y León (INCYL).

Conjuntamente ha participado en 19 proyectos de innovación docente, destacando la creación de la *Red de innovación docente universitaria en Farmacología: un espacio común para mejorar el aprendizaje* coordinada desde la Universidad de Valencia con la participación de 19 Universidades españolas.

Su labor docente también es muy extensa. Adscrita a la Facultad de Medicina como docente en Farmacología desde 1994, impartiendo las asignaturas de la Licenciatura y Grado de Medicina como Farmacología General y Farmacología Clínica. Docente también en la Licenciatura y Grado de Odontología y en las Diplomaturas y Grados de Enfermería y Fisioterapia de las asignaturas de Farmacología. En resumen, tres décadas impartiendo docencia en Farmacología a estudiantes de medicina, odontología y enfermería.

Conjuntamente participa en los masters oficiales de Neurociencias y Fisiopatología, y Farmacología Celular y Molecular de la USAL, así como en el programa de Doctorado de Ciencias de la Salud de la Universidad de Málaga.

Su producción científica se resume en más de 80 artículos científicos indexados en JCR, la gran mayoría en los cuartiles 1 y 2, lo que suponen unos elevados índices H, y en millares el número de citaciones de sus publicaciones. Todo ello le ha permitido obtener 4 sexenios de investigación (los máximos para su edad de actividad).

Como docente-investigador, donde tiene reconocidos 5 quinquenios docentes, ha dirigido 4 TD y 40 entre tesinas, TFGs y TFM.

En el contexto de la gestión universitaria ha sido secretaria y subdirectora de su departamento, secretaria de la Facultad de Medicina y secretaria general de la USAL, durante el segundo mandato del rector Rivero.

Ha participado activamente, con ponencias y comunicaciones, en numerosos congresos nacionales e internacionales de su especialidad. Su participación en comités científicos y técnicos nacionales e internacionales también es significativa, destacando el comité de evaluación del profesorado DEVA, y pertenecer a la ejecutiva de la Sociedad Española de Farmacología.

En fin, sus numerosos méritos pasan por ser miembro de sociedades científicas nacionales e internacionales, pertenecer al Board de revistas, o ser revisora de las mejores revistas científicas de su especialidad (*Frontiers in Pharmacology, Cells, Journal of Physiology and Biochemistry, etc.*) que la reconocen como una científica de prestigio internacional.

Mi felicitación por tan excelso Curriculum.

Su discurso de ingreso lleva por título *Consideraciones sobre el impacto de la edad y el sexo en la eficacia y seguridad de los medicamentos*. Antes de dar la palabra a la nueva académica, me van a permitir hacer algunas consideraciones a su discurso, el cual he tenido la oportunidad de conocer antes que ustedes.

Comienza la Dra. García Barrado señalando la importancia de generar fármacos seguros y eficaces, y cómo las diferentes agencias del medicamento (americana –FDA–, europea –EMA– y española) se ocupan de su regulación.

La segunda premisa en la que basa su disertación refiere cómo la actual sociedad médica tiende hacia una medicina personalizada y cómo el campo de la Farmacología ha estado tradicionalmente dominado por un enfoque que ella denomina “medicamentos de talla única”, donde se relega el potencial impacto de la edad, el peso, la etnia, el sexo y el género sobre la eficacia y la seguridad de los medicamentos.

Precisamente su discurso se centra en las implicaciones clínicas de la edad y el sexo. Concretamente resalta que las actuales evidencias sugieren que el envejecimiento y el sexo femenino influyen significativamente en la farmacoterapia, incluida la farmacocinética y farmacodinamia.

Es conocido que el envejecimiento presenta cambios graduales y progresivos del organismo, que en esa época de la vida es más propicio para las enfermedades crónicas, la presencia de polimedicación, etc. Lo llamativo es que muchos fármacos actualmente utilizados no han sido ensayados clínicamente en pacientes ancianos. En este sentido, la académica nos presentará una justificación para explicar la escasa representación de los ancianos en los ensayos clínicos. Conjuntamente aportará datos optimistas de como en

la actualidad las agencias reguladoras internacionales como la FDA y la EMA están muy implicadas en subsanar estas deficiencias. Así en 2022 han publicado una “hoja de ruta hacia 2030” para la evaluación de medicamentos en adultos mayores.

Otro de los grupos afectados por ese enfoque de “medicamentos de talla única”, son las mujeres. Pues bien, durante mucho tiempo, los ensayos clínicos excluían a las mujeres, especialmente en las fases iniciales del ensayo, es decir en fase I y II, en etapas fundamentales para definir la dosis. Los ejemplos que nos presentará la Dra. García Barrado son bien demostrativos de esta problemática. Afortunadamente hoy en día, también se realiza un esfuerzo constante para garantizar una representación equitativa de ambos sexos en los ensayos clínicos.

Concluye la nueva académica reflexionando sobre el impacto diferencial de cómo las características biológicas, hormonales y temporales influyen en el modo en que los fármacos interactúan con el organismo. Analizar y controlar esas diferencias permite optimizar la atención médica, minimizando riesgos y maximizando los beneficios de los fármacos independientemente de la edad y sexo del paciente.

Dicho esto, la Dra. García Barrado tiene la palabra para presentarnos su discurso de ingreso.

Gracias.

CONSIDERACIONES SOBRE IMPACTO
DE LA EDAD Y EL SEXO EN LA EFICACIA
Y SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

DRA. DÑA. M. JOSEFA GARCÍA BARRADO

Académico Correspondiente

PREÁMBULO Y AGRADECIMIENTOS

Sra. Vicerrectora de Ciencias de la Salud
y Asuntos Sociales;
Excmo. Sr. Presidente;
Excmas. e Ilmas. Autoridades Académicas
y Sanitarias;
Queridos miembros de la Real Academia
de Medicina de Salamanca;
Queridos compañeros, amigos;
Señoras y Señores

En primer lugar, quisiera dirigirme a ustedes para expresar el inmenso honor y privilegio que ha supuesto haber sido propuesta como miembro de esta distinguida academia. Para mí, como doctora en Farmacia, este reconocimiento representa un hito significativo en mi carrera y un motivo de profundo orgullo. Lo considero, no sólo un reconocimiento a mi labor a lo largo de los últimos 36 años en la Facultad de Medicina, sino también un tributo al papel esencial que desempeña la Farmacología en el ámbito médico y científico. Además, este nombramiento es un desafío del que espero estar al nivel y no defraudar a las

personas que pusieron su confianza en mí. Y en especial para el Excmo. Sr. presidente de esta academia D. Francisco Lozano que me ha honrado con la propuesta de mi candidatura.

En un breve resumen de mi trayectoria, comenzaré por mi decisión de estudiar Farmacia con la idea de conocer, investigar y desarrollar medicamentos que nos facilitaran la vida. Por ello en 1986 me abrieron las puertas en la Facultad de Medicina, donde profesiones distintas pero complementarias podían construir nuevos desafíos y aportar grandes beneficios. A partir de ese momento comenzó mi formación científica, guiada en la Facultad de Medicina por *mi maestro*, el Dr. Julio Moratinos y ya en Bruselas por el Dr. Jean Claude Henquin, ambos me enseñaron los principios de esta ciencia y fueron ejemplo para mí por su integridad profesional y personal.

Durante tres décadas, he tenido el privilegio y la satisfacción de compartir mi pasión por la Farmacología con los estudiantes de Medicina y Enfermería. A lo largo de estos años, he presenciado avances asombrosos en esta ciencia que he compartido con mentes curiosas y ávidas de aprender, como es nuestro estudiantado.

No podía dejar de recordar hoy a aquellos que confiaron en mí para la realización de tareas de gestión, desde el Prof. Javier Yajeya y el Prof. Jose Juan García Marín en el departamento de Fisiología y Farmacología, al Prof. Carretero, quien hace ya muchos años me

brindo la oportunidad de trabajar en las tareas de gestión de la Facultad de Medicina y posteriormente en su grupo de investigación. Y en los tres últimos años al Sr Rector D. Ricardo Rivero, que me confió la Secretaría General de esta Universidad. Además, esta trayectoria no hubiera sido posible sin la ayuda de mis compañeros del GIR de Neuroendocrinología y Obesidad, así como de mis compañeros en Farmacología, algunos desgraciadamente desaparecidos. A todos ellos, Gracias.

Y por supuesto a mi familia, sin su cariño y sus esfuerzos yo no estaría aquí. A mi marido Julio, y a mi hermana y su familia que han sido mi apoyo incondicional en este viaje en la Universidad, gracias por creer en mí cuando dudaba, y por brindarme el amor y la seguridad que necesitaba para alcanzar mis metas. Y en especial a mi madre, todo lo que soy se lo debo a su amor, a sus sacrificios y a su respaldo absoluto. Por todo ello, gracias.

CONSIDERACIONES SOBRE IMPACTO DE LA EDAD Y EL SEXO EN LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

Sin más dilación paso a exponer el discurso elegido para este acto, que presenta un enfoque hacia aspectos más personalizados de la utilización de los fármacos, y que lleva por título: *Consideraciones sobre el impacto de la edad y el sexo en la eficacia y seguridad de los medicamentos.*

Apunte histórico

De todos es conocido que el siglo XX ha sido testigo de avances revolucionarios en la Farmacología. Se ha pasado de tratamientos empíricos a un entendimiento más profundo de los mecanismos de acción de los fármacos y de las interacciones medicamentosas. Y la Farmacología se ha beneficiado enormemente de los avances tecnológicos. Se han establecido las bases reguladoras para garantizar la seguridad y eficacia de los fármacos con la creación de organismos, como la eminente Agencia Americana de Medicamentos y Alimentos, conocida como la FDA, la Agencia Europea

de Medicamento EMA o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS.

Estos avances han transformado la práctica médica y han ayudado a prolongar y mejorar considerablemente la calidad de vida de millones de personas en todo el mundo. A finales del siglo XX, se comenzó a explorar la medicina personalizada con tratamientos más específicos y adaptados a las necesidades de cada paciente.

Sin embargo, el campo de la Farmacología ha estado tradicionalmente dominado por un enfoque de lo que aquí podríamos denominar *medicamentos de talla única*, con unas preparaciones comerciales de una dosis específica y que en ocasiones han tenido poca consideración al impacto potencial de la edad, el peso, la etnia, el sexo y el género sobre la eficacia y la seguridad de los medicamentos. Actualmente, las evidencias sugieren que todas estas variables pueden influir significativamente en la farmacoterapia, incluidas la farmacocinética y farmacodinamia.

Este discurso pretende resaltar dos de estas diferencias críticas como son *la edad y el sexo* y sus implicaciones para la práctica clínica.

LA EDAD COMO VARIABLE EN EL ENSAYO CLÍNICO PRECOMERCIALIZACIÓN

El envejecimiento constituye un proceso biológico de gran complejidad, caracterizado por una serie de cambios graduales y progresivos a nivel celular, tisular, orgánico y sistémico que aparecen con el tiempo. A medida que la edad avanza, la susceptibilidad a trastornos y enfermedades aumenta, lo que conlleva una mayor necesidad de medicamentos, tanto en términos de cantidad como de heterogeneidad. De esta forma, la senectud ejerce un impacto significativo en diversos aspectos vinculados al uso de medicamentos, a su farmacocinética, farmacodinamia, modelos de prescripción y en sí, a la estructura del sistema de salud.

Según diversos estudios, hasta un 30% de los ancianos presentan reacciones adversas a medicamentos y un 29% de ellos utiliza el sistema sanitario por esta razón, elevándose este porcentaje hasta en un 65% en aquellos que viven en residencias. Generalmente la causa principal de estos episodios es consecuencia de la polimedición. De hecho, son muchos los pacientes con patologías crónicas que reciben tratamientos de

larga duración y las repercusiones de una prescripción de *talla única* pueden ser graves. Lo más llamativo es que la mayoría de estos fármacos no han sido ensayados clínicamente en pacientes ancianos.

Para evaluar mejor los riesgos y beneficios en este colectivo deberían estar mejor representados en los ensayos clínicos. En estos casos se considera al sujeto como un modelo complejo, plurimedcado y generador de gran gasto farmacéutico, y como tal está pobremente representado en los ensayos clínicos previos a la comercialización del fármaco. Como ejemplo reciente está el caso de los ensayos de la vacuna de la COVID-19, donde solo el 1,7% de los participantes del estudio superaban los 75 años, a pesar de ser este el grupo etario más vulnerable y los primeros en recibir la vacuna.

A medida que las personas se van haciendo mayores, dejan de ser candidatos elegibles para los ensayos clínicos y sufren la discriminación por la edad a la hora de incluirlos dentro los criterios establecidos para participar en los mismos. Sin embargo, los mayores de 65 años representan a una décima parte de la población y consumen alrededor de un tercio de los medicamentos.

Influencia de la edad en los parámetros farmacológicos

Es evidente que la edad puede ejercer una influencia notable en todas las fases abordadas por la farmacocinética, desde la absorción hasta la eliminación, lo

que puede incidir en la eficacia y seguridad de los medicamentos. Por lo tanto, resulta inapropiado generalizar los resultados de estudios realizados en adultos jóvenes, a la población de la tercera edad, que constituye el principal grupo destinatario de dichos medicamentos.

Los cambios en la absorción relacionados con la edad generalmente tienen una repercusión clínica escasa; no obstante, algunos son significativos, como la reducción en la absorción de vitamina B12, hierro y calcio, así como el incremento en la absorción de levodopa, entre otros. Aunque la información relativa a la absorción oral e inhalatoria en ancianos es muy pobre.

Los cambios en la composición corporal, se traducen en un aumento de la grasa y con ello en una variación del volumen de distribución, aumentando para fármacos liposolubles como las benzodiazepinas o el verapamilo y disminuyendo para los hidrosolubles como la digoxina que incrementa su concentración en el plasma con los riesgos que conlleva.

La disminución en la función hepática y el flujo sanguíneo se asocia con una reducción en el metabolismo, incluido el de primer paso. Como resultado, la biodisponibilidad de fármacos que experimentan un intenso metabolismo de primer paso, como el propranolol y el labetalol puede aumentar significativamente. Teóricamente las dosis de mantenimiento se deben reducir, aunque el metabolismo varía mucho de unas personas a otras, por lo que este ajuste debe ser individualizado.

El cambio farmacocinético más importante en los ancianos se produce sobre la eliminación renal, que se traduce clínicamente en la prolongación de la vida media de los fármacos y el aumento de sus concentraciones séricas, dando lugar a la aparición de las llamadas RAMs, las reacciones adversas medicamentosas, en fármacos con escaso margen terapéutico como el acenocumarol, la ciclosporina o los aminoglucósidos.

Además, se evidencian cambios significativos en la farmacodinamia que, en general en ancianos, derivan en un aumento de la sensibilidad a los fármacos. Este grupo demográfico muestra una mayor susceptibilidad a los efectos de anticoagulantes, opioides o benzodiazepinas, requiriendo dosis menores para lograr el mismo efecto y reducir así las reacciones adversas. Para asegurar una acción segura y eficaz, es necesario disminuir la dosis hasta en un 30%. Sin embargo, también se pueden encontrar situaciones opuestas, como en el caso de los medicamentos que actúan sobre los receptores beta adrenérgicos, donde se observan fenómenos de desensibilización que producen una disminución de su eficacia, vease algunos broncodilatadores.

Justificación de la escasa representación de ancianos en los ensayos clínicos

Las razones para estar pobremente representados en los ensayos clínicos precomercialización pueden ser muy variadas e ir desde las puramente económicas

hasta las funcionales y biológicas. Generalmente los participantes en los ensayos mayores de 65 años son diferentes a los atendidos de forma ambulatoria o en los hospitales. El reclutamiento y la retención de participantes de este grupo etario son un desafío para sus promotores. Deben presentar una situación relativamente saludable y no sufrir comorbilidades importantes, demencia o deterioro funcional. Sin embargo, estos voluntarios es posible que necesiten más tiempo que los jóvenes para ser evaluados y la logística se puede transformar en un reto para el personal del estudio.

Por otra parte, un número importante de ellos pueden necesitar de una atención exhaustiva e integral consecuencia de la multimorbilidad o deterioro funcional. Esta situación se traduce en dificultades a la hora de definir la indicación del medicamento a testar y ser motivo de la exclusión de los ensayos ya que puede comprometer la validez de los resultados. Al mismo tiempo conlleva un aumento de la presión financiera sobre las empresas que ensayan nuevos medicamentos.

Otras causas de la subrepresentación se basan en las dificultades para obtener el consentimiento informado cuando se trata de un paciente que sufre deficiencias físicas o cognitivas. O en la posibilidad de enfermar o cansarse durante el ensayo y, por lo tanto, se necesita apoyo especial y personal empático que maneje el estudio para retener exitosamente a los participantes.

Medidas alternativas

La escasez histórica de datos procedentes de ensayos en fase I en pacientes de edad avanzada ha sido suplida mediante la información suministrada principalmente a través de la farmacovigilancia, la cual ha contribuido significativamente a prevenir y detectar el uso inadecuado de medicamentos.

Durante años, se ha fomentado la adopción de criterios explícitos para mejorar los tratamientos geriátricos. Entre estos, los criterios STOPP-START, inicialmente introducidos en 2008 y actualizados en 2014 y 2023, gozan de amplio reconocimiento en Europa debido a su eficacia en la identificación de prescripciones potencialmente inapropiadas, y en la mejora de la calidad de la prescripción en personas mayores, tanto en entornos de atención primaria, hospitales o residencias.

Panorama actual del ensayo clínico en mayores de 65 años

En la actualidad, las agencias reguladoras internacionales como la FDA y la EMA están ofreciendo directrices para la realización de ensayos clínicos de medicamentos entre la población mayor de 65 años, lo que ha llevado a un aumento en su inclusión en estudios farmacológicos.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) está desempeñando un importante papel a la hora de ga-

rantizar que se tengan en cuenta las necesidades de las personas mayores en el desarrollo, aprobación y uso de medicamentos en la Unión Europea. En 2011 se propusieron una serie de directrices acerca de como abordar los requisitos específicos para este colectivo en los programas de desarrollo de medicamentos y la mejora de la información. Asimismo, se creó un grupo de expertos en Geriátría para asesorar a los comités de la Agencia sobre cuestiones específicas en este ámbito. En 2022 se ha publicado una hoja de ruta hacia 2030 para la evaluación de medicamentos en adultos mayores.

Por otra parte, la FDA en su informe anual de 2022, muestra una mayor diversidad de participantes en los ensayos clínicos realizados para la aprobación de nuevas terapias. En ese año, el Centro para la Investigación y Evaluación de Medicamentos (CDER's) aprobó 37 medicamentos innovadores, en la que los datos de participantes mayores de 65 años oscilaron considerablemente de unos ensayos clínicos a otros, alcanzándose un promedio del 30% de participación en los últimos 5 años.

Si bien la exclusión de cualquier grupo de población en pruebas clínicas plantea problemas, es de especial interés obtener datos suficientes y contrarrestar este sesgo de edad, dado que los ancianos constituyen una proporción cada vez más significativa de la población y son grandes consumidores de medicamentos.

EL SEXO COMO VARIABLE EN EL ENSAYO PRECOMERCIALIZACIÓN

Otro de los grupos afectados por ese enfoque de los *medicamentos de talla única*, son las mujeres. El impacto del sexo como variable biológica en el desarrollo de la enfermedad y como modulador de las intervenciones farmacológicas es algo que está ampliamente reconocido. Y aunque a menudo la literatura científica confunde el término *sexo* con el de *género*, cada uno de ellos describe categorías diferentes. En este relato nos referiremos exclusivamente a variables de sexo.

En biomedicina, el sexo se define por las características biológicas y fisiológicas, incluidos los cromosomas, los órganos sexuales y los perfiles hormonales endógenos.

Situación de la investigación preclínica considerando diferencias de sexo

Los primeros pasos para conocer la fisiopatología de las enfermedades son los estudios preclínicos en cultivos celulares, animales de experimentación y actualmente en los modelos *in silico*. Todos estos mode-

los también tienen un sexo biológico, que puede afectar a los resultados experimentales. Las células de mamíferos albergan el conjunto de cromosomas XX o XY, y por ello se han detectado diferencias en la proliferación y/o comportamiento de la expresión génica para cultivos celulares primarios, organoides y células madre pluripotentes embrionarias e inducidas. En la investigación con animales de experimentación, los machos predominan mayoritariamente sobre las hembras. Una de las razones esgrimidas para no incluir hembras es la mayor variabilidad esperada en los resultados debido al ciclo estral. Sin embargo, el dimorfismo sexual es frecuente entre roedores como comprobamos en nuestro laboratorio en el desarrollo de diabetes tipo 2 cuando se altera la señalización del receptor de insulina.

En 2020, se realizó un estudio de la literatura científica de la última década, el cual reveló un incremento en la proporción de estudios biológicos que consideraban tanto hembras como machos. Sin embargo, la proporción en la que el sexo fue tratado como una variable no había aumentado.

Situación de la investigación clínica considerando diferencias de sexo

Durante mucho tiempo, los ensayos clínicos excluían a las mujeres, especialmente en las fases iniciales del ensayo, etapas fundamentales para definir la dosis. Esta exclusión se basaba en las fluctuaciones

hormonales que podrían *complicar o desarmonizar* los resultados. En 1977, la FDA como medida protectora, dictaminó que las mujeres en edad fértil deberían excluirse de los ensayos clínicos como consecuencia de los efectos trágicos que había causado la talidomida. La exclusión de las participantes femeninas condujo a una falta sustancial de evidencia sobre la eficacia y la seguridad de los productos farmacéuticos desarrollados para este colectivo.

Dada la ausencia de información durante los ensayos clínicos, la farmacovigilancia se convirtió en la primera fuente de información específica de los efectos adversos de los fármacos relacionado con el sexo. En el mercado estadounidense entre 1997 y 2000 diez medicamentos tuvieron que ser retirados, de los cuales, el 80% presentaban un mayor riesgo para la salud en las usuarias. Una de las primeras señales fue la aparición, casi siempre en mujeres, de hipertensión pulmonar o valvulopatías producidas por la combinación de fenfluramina/fentermina, llamado *fen-phen*, utilizado para la pérdida de peso.

Sólo después de un largo período de exclusión, en 1993 a través de una sección de la Ley de Revitalización del NIH titulada *Mujeres y minorías como sujetos de investigación clínica* se estableció la recomendación por primera vez de la inclusión de mujeres y minorías étnicas en la investigación en ensayos clínicos financiados por el NIH y otros organismos de salud. De hecho, 30 años después de la Ley de Revitalización, la propor-

ción de pacientes étnicos inscritos en ensayos clínicos de cáncer sigue siendo persistentemente baja.

En 2002 la Comisión Europea en el sexto Programa Marco de Investigación (FP6) abordó el tema de sexo y género por primera vez. Además, en 2004, la Conferencia internacional sobre la armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano (ICH) publicó el primer reglamento que pedía la inclusión de mujeres y hombres en ensayos clínicos. Sin embargo, la consideración de posibles diferencias en la farmacocinética entre los sexos no se menciona explícitamente hoy en día. Desde 2016 el NIH exige considerar sesgos de sexo y género para conseguir financiación. Asimismo, invita a hacer pública esa información para actualizar las pautas sobre la inclusión de mujeres y minorías en la investigación clínica, y de ese modo desarrollar directrices para el análisis por sexo, y etnia en los ensayos clínicos de la Fase III.

Influencia del sexo en los parámetros farmacológicos

Hasta hace poco, los investigadores trabajaban bajo el supuesto de que la información obtenida de los estudios en hombres podía generalizarse sin modificación alguna a las mujeres. Muchos medicamentos prescritos actualmente fueron aprobados por la FDA o la EMA, sin la inclusión de mujeres en ensayos clínicos y requieren reevaluación para que los ajustes de dosis sean específicos de sexo. Afortunadamente las

prácticas de investigación sobre inclusión sexual han aumentado desde 2009 en algunos campos y de forma muy significativa en el caso de la Farmacología Cardiovascular.

El caso del zolpidem, un hipnótico sedante aprobado por la FDA en 1992, es un ejemplo de lo anteriormente expuesto. Se incluyó a un reducido número de mujeres, 19 frente a 49 hombres en sus ensayos clínicos y se comprobó que en las mujeres, las concentraciones y la vida media de eliminación del fármaco eran más elevadas. Sin embargo, no se introdujo ninguna recomendación al respecto en ese momento. Fue solo después de varios años, como resultado de los informes de farmacovigilancia, cuando se recomendó reducir a la mitad la dosis del medicamento en mujeres, debido a los déficits cognitivos observados en mujeres tratadas con zolpidem.

Una encuesta realizada para 300 nuevas aplicaciones de medicamentos evaluados por la FDA entre 1994 y el año 2000 encontró que en el 31% de las nuevas aplicaciones existía dimorfismo sexual debido a unas diferencias farmacocinéticas superiores al 20%. Según los datos recogidos, más de un tercio de los fármacos carecen de información sobre las diferencias de sexo en farmacocinética.

Por otra parte, la mayoría de las prescripciones de medicamentos no se ajustan según el peso corporal, lo que significa que las mujeres reciben la misma dosis que los hombres, aunque, en promedio, suelen tener

un menor peso corporal. Además, existen numerosas diferencias en la absorción, distribución, biodisponibilidad, metabolismo y excreción. La administración de dosis de lo que hemos llamado *talla única* descuida las diferencias de sexo y esa falta de ajuste puede llevar a que las mujeres estén sobremedicadas.

En este caso, la regulación de la expresión génica y las hormonas sexuales pueden ser responsables de estas diferencias farmacológicas, pero no debemos menospreciar otros factores relevantes como la composición corporal, la expresión de enzimas que participan en la metabolización de los fármacos y la función renal.

Estas diferencias están claramente identificadas para medicamentos prescritos con frecuencia, como analgésicos, tranquilizantes, estatinas o betabloqueantes. Algunos fármacos son más efectivos en hombres que en mujeres (por ejemplo, ibuprofeno) o viceversa (por ejemplo, opioides, benzodiacepina) debido a procesos farmacodinámicos.

En 2020, un estudio que evaluó 86 fármacos encontró concentraciones plasmáticas más altas y una vida media de eliminación más prolongada en mujeres que en hombres. Esta disparidad nuevamente se asoció con una mayor incidencia de reacciones adversas a medicamentos (RAMs) en las mujeres. De esta manera, otra vez más, la farmacodinámica y la farmacocinética juegan un papel clave en los perfiles de eficacia y seguridad de los fármacos.

Panorama actual del ensayo clínico en mujeres

Hoy en día, se realiza un esfuerzo constante para garantizar una representación equitativa de ambos sexos en los ensayos clínicos, lo que ayuda a comprender mejor cómo las enfermedades y los tratamientos pueden afectar de manera diferente a hombres y mujeres. Actualmente, la inclusión de las mujeres en los ensayos clínicos es obligatoria siguiendo las directrices de las agencias reguladoras. En los informes de la FDA de los 5 últimos años, la representación femenina en los ensayos clínicos alcanza ya el 50%. Sin embargo, el análisis de datos desagregados por sexo, la publicación sistemática de este análisis y la propuesta de esquemas terapéuticos específicos, si el estudio ha dado lugar a ello, aún no son prácticas estandarizadas.

La consideración constante de la variable *sexo* en la planificación, realización, análisis y difusión de ensayos y proyectos de investigación farmacológica es un importante requisito previo para cerrar esta brecha. Por eso, solo la diversidad en los ensayos clínicos ayuda a garantizar que tengamos medicamentos adecuados que reflejen y así posibiliten el tratamiento a todas las personas.

REFLEXIÓN FINAL

Ante la creciente necesidad de garantizar una atención médica más personalizada y efectiva, es crucial abordar un aspecto a menudo pasado por alto: *el impacto diferencial de la edad y sexo en la eficacia y seguridad de los medicamentos*. Este tema nos lleva a reflexionar sobre cómo las características biológicas, hormonales y etarias influyen en la manera en que los fármacos interactúan con nuestros cuerpos. Explorar estas diferencias nos brinda la oportunidad de optimizar la atención médica, identificar posibles riesgos y maximizar los beneficios terapéuticos para cada individuo, independientemente de su edad, sexo o raza. En este cometido todos tenemos una responsabilidad y es necesario que todas las partes interesadas, sanitarios, promotores, investigadores, entidades reguladoras y legisladores aúnen esfuerzos para garantizar una medicina en la que cada paciente reciba el tratamiento adaptado a sus necesidades específicas.

Y finalmente, no quisiera concluir este discurso sin expresar nuevamente la gratitud que siento por este reconocimiento, difícil de expresar con palabras. Gracias

a cada uno de ustedes por haberme brindado la oportunidad de formar parte de esta institución.

He dicho

REFERENCIAS

- Allegra, S., F. Chiara, D. Di Grazia, M. Gaspari, and S. De Francia, 2023, Evaluation of Sex Differences in Preclinical Pharmacology Research: How Far Is Left to Go?: *Pharmaceuticals* (Basel), v. 16.
- Becher, E., and S. Oertelt-Prigione, 2023, The Impact of Sex and Gender in Medicine and Pharmacology: *Handb Exp Pharmacol*, v. 282, p. 3-23.
- Caplan, A., and P. Friesen, 2017, Health disparities and clinical trial recruitment: Is there a duty to tweet?: *PLoS Biol*, v. 15, p. e2002040.
- Carmeli, A. B., L. Meloney, and B. E. Bierer, 2023, Data visualization explorer: A tool for participant representation in pivotal trials of FDA-approved medicinal products: *Patterns* (N Y), v. 4, p. 100713.
- Cherubini, A., S. Del Signore, J. Ouslander, T. Semla, and J. P. Michel, 2010, Fighting against age discrimination in clinical trials: *J Am Geriatr Soc*, v. 58, p. 1791-6.
- Delgado-Silveira, E., M. D. Molina Mendoza, B. Montero-Errasquín, M. Muñoz García, E. A. Rodríguez

Espeso, M. Vélez-Díaz-Pallarés, and A. J. Cruz-Jentoft, 2023, [Spanish version of the STOPP/START 3 criteria: Advances in the detection of inappropriate prescribing medication in the older people]: *Rev Esp Geriatr Gerontol*, v. 58, p. 101407.

Drug Trials Snapshots Summary Report 2022, Center for Drug Evaluation and Research. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots>

Farkouh, A., T. Riedl, R. Gottardi, M. Czejka, and A. Kautzky-Willer, 2020, Sex-Related Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Frequently Prescribed Drugs: *A Review of the Literature: Adv Ther*, v. 37, p. 644-655.

García-Barrado, M. J., M. C. Iglesias-Osma, V. Moreno-Viedma, M. F. Pastor Mansilla, S. S. Gonzalez, J. Carretero, J. Moratinos, and D. J. Burks, 2011, Differential sensitivity to adrenergic stimulation underlies the sexual dimorphism in the development of diabetes caused by Irs-2 deficiency: *Biochem Pharmacol*, v. 81, p. 279-88.

García-Barrado M.J. La segunda vida de la talidomida, un fármaco marcado por la tragedia. Disponible en: <https://theconversation.com/la-segunda-vida-de-la-talidomida-un-farmaco-marcado-por-la-tragedia-189327>

Greenblatt, D. J., J. S. Harmatz, and T. Roth, 2019, Zolpidem and Gender: Are Women Really At Risk?: *J Clin Psychopharmacol*, v. 39, p. 189-199.

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Disponible en: [https://admin.ich.org/sites/default/files/2019-04/ICH Women Revised 2009.pdf](https://admin.ich.org/sites/default/files/2019-04/ICH_Women_Revised_2009.pdf)

Mangoni, A. A., and S. H. Jackson, 2004, Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications: *Br J Clin Pharmacol*, v. 57, p. 6-14.

Manyemba, J., A. A. Mangoni, K. W. Pettingale, and S. H. Jackson, 2003, Determinants of failure to prescribe target doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors for heart failure: *Eur J Heart Fail*, v. 5, p. 693-6.

Mastroianni AC, Faden R, Federman D, editors. Women and Health Research: Ethical and Legal Issues of Including Women in Clinical Studies: Volume I. Washington (DC): National Academies Press (US); 1994. B, NIH Revitalization Act of 1993 Public Law 103-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK236531/>

Mauvais-Jarvis, F., N. Bairey Merz, P. J. Barnes, R. D. Brinton, J. J. Carrero, D. L. DeMeo, G. J. De Vries, C. N. Epperson, R. Govindan, S. L. Klein, A. Lonardo, P. M. Maki, L. D. McCullough, Nieuwenhoven, L.,

and I. Klinge, 2010, Scientific excellence in applying sex- and gender-sensitive methods in biomedical and health research: *J Womens Health* (Larchmt), v. 19, p. 313-21.

Medicines for older people. EMA. Disponible en: (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/medicines-older-people>)

Miguel-Aliaga, I., 2022, Let's talk about (biological) sex: *Nat Rev Mol Cell Biol*, v. 23, p. 227-228.

Minority Health and Health Equity (FDA). Disponible en: <https://www.fda.gov/consumers/minority-health-and-health-equity>.

Pitkala, K. H., and T. E. Strandberg, 2022, Clinical trials in older people: *Age Ageing*, v. 51.

Raz, L., and V. M. Miller, 2012, Considerations of sex and gender differences in preclinical and clinical trials: *Handb Exp Pharmacol*, p. 127-47.

Registro Español de Estudios Clínicos. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>

Regitz-Zagrosek, V., J. G. Regensteiner, J. B. Rubin, K. Sandberg, and A. Suzuki, 2020, Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine: *Lancet*, v. 396, p. 565-582.

- Regitz-Zagrosek, V., and U. Seeland, 2012, Sex and gender differences in clinical medicine: *Handb Exp Pharmacol*, p. 3-22.
- Regitz-Zagrosek, V., 2012, Sex and gender differences in health. Science & Society Series on Sex and Science: *EMBO Rep*, v. 13, p. 596-603.
- Regitz-Zagrosek, V., and U. Seeland, 2012, Sex and gender differences in clinical medicine: *Handb Exp Pharmacol*, p. 3-22.
- Rubio Lopez J.M. 2020. Representación de pacientes ancianos en ensayos clínicos. Revisión bibliográfica: *Med fam Andal*. 3: 175-181
- Sexto Programa Marco (2002-2006) EU. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/ES/legal-content/summary/6th-framework-programme-2002-2006.html#:~:text=El%206%C2%BA%20Programa%20Marco%20se,del%20Espacio%20Europeo%20de%20Investigaci%C3%B3n>
- Seeland, U., and V. Regitz-Zagrosek, 2012, Sex and gender differences in cardiovascular drug therapy: *Handb Exp Pharmacol*, p. 211-36.
- Tsirka, A., 2023, Gender Differences in Cardiovascular Health: Hormonal Effects on Cardiovascular Risk and Management: *Handb Exp Pharmacol*, v. 282, p. 201-218.
- Veronese, N., C. Saccaro, J. Demurtas, L. Smith, L. J. Dominguez, S. Maggi, and M. Barbagallo, 2021,

Prevalence of unwillingness and uncertainty to vaccinate against COVID-19 in older people: A systematic review and meta-analysis: *Ageing Res Rev*, v. 72, p. 101489.

Wadden, T. A., R. I. Berkowitz, F. Silvestry, R. A. Vogt, M. G. St John Sutton, A. J. Stunkard, G. D. Foster, and J. L. Aber, 1998, The fen-phen finale: a study of weight loss and valvular heart disease: *Obes Res*, v. 6, p. 278-84.

Woitowich, N. C., A. Beery, and T. Woodruff, 2020, A 10-year follow-up study of sex inclusion in the biological sciences: *Elife*, v. 9.

Zucker, I., and B. J. Prendergast, 2023, Sex Differences in Pharmacokinetics: *Handb Exp Pharmacol*, v. 282, p. 25-39.