

Psicofarmacología sensible al sexo: influencia del sexo en el tratamiento farmacológico de los trastornos psiquiátricos

J. Usall i Rodié

Sant Joan de Déu-Serveis de Salut Mental. Centre de Salut Mental El Prat. Barcelona

Gender based psychopharmacology: gender influence in the pharmacological treatment of mental disorders

Resumen

La farmacología sensible al sexo es una nueva área de estudio que se podría definir como la que incorpora conocimientos de variables relacionadas con el sexo en las decisiones clínicas, de investigación y de docencia en farmacoterapia.

La mayoría de trabajos que han estudiado las diferencias farmacocinéticas de los psicofármacos en función del sexo han hallado que las mujeres presentan concentraciones plasmáticas más elevadas.

Por lo que respecta a las diferencias en respuesta al tratamiento farmacológico, los datos más contrastados son una respuesta a los neurolépticos más rápida y a dosis más bajas en las mujeres y una posible mejor respuesta en las mujeres en la premenopausia a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

También las mujeres parecen presentar con más frecuencia efectos secundarios a los diferentes psicofármacos.

Palabras clave: *Diferencias de sexo en farmacocinética. Diferencias de sexo en respuesta al tratamiento farmacológico. Diferencias de sexo en efectos secundarios.*

Summary

Gender-based pharmacology is a new research and clinical area which could be defined by the inclusion of gender-related variables in clinical, research and educational issues with respect to pharmacotherapy.

Most of the studies which have studied pharmacokinetic gender differences in psychotropic drugs have found that women tend to have higher plasma concentrations.

As regards differences in treatment response, most evidence points to a more rapid response to neuroleptics and lower therapeutic doses in women, and, on the other hand, a possible better response to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) in premenopausal women.

In addition, women appear to have a higher incidence of adverse effects to different psychotropic drugs.

Key words: *Gender differences in the pharmacokinetics. Gender differences in treatment response. Gender differences in adverse side effects.*

INTRODUCCIÓN

Las diferencias de salud en relación con el sexo y el género no han sido objeto de debate y estudio hasta estas últimas décadas. Actualmente existe cada vez más interés por estos temas, en gran parte fomentado por la necesidad de evitar las desigualdades en salud de los diferentes grupos en la sociedad.

Durante la segunda mitad del siglo XX se constató que la mayoría de los trastornos o enfermedades, se investigaban en los hombres y que después los resultados se ge-

neralizaban sin ninguna crítica a hombres y a mujeres, para su utilización en la práctica clínica. También se observó que los recursos diagnósticos y terapéuticos utilizados en una situación clínica determinada no eran los mismos en ambos sexos¹. Un hecho muy destacable era el referido al desarrollo de los diversos tratamientos farmacológicos. Históricamente, las mujeres eran excluidas como sujetos de experimentación en la mayoría de los estudios en farmacología. Además, muchas veces, aunque en los ensayos se incluyeran mujeres y hombres, los resultados no se analizaban teniendo en cuenta el sexo. Desde 1993, sin embargo, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha revisado esta cuestión y las guías recientes recomiendan que los ensayos de desarrollo de nuevos fármacos se analicen teniendo en cuenta las diferencias de sexo y que se estudien factores relacionados con los efectos del ciclo menstrual y de las hormonas sexuales en los fármacos².

En este contexto ha aparecido la llamada farmacología sensible al sexo. Esta nueva área de estudio se podría de-

Correspondencia:

Judith Usall i Rodié
Centre de Salut Mental El Prat
Av. Verge de Montserrat, 24, 2.ª planta
08820 El Prat de Llobregat (Barcelona)
Correo electrónico: j_usall_2000@yahoo.com

finir como la que incorpora conocimientos de variables relacionadas con el sexo en las decisiones clínicas, de investigación y de docencia en farmacoterapia.

Aunque actualmente existen todavía pocos estudios que hayan tenido en cuenta el factor sexo a la hora de estudiar la farmacocinética y la farmacodinamia de los diferentes psicofármacos, los resultados hallados apuntan a que futuros estudios podrán cambiar la forma de administrar psicofármacos teniendo en cuenta el sexo y los efectos de las hormonas reproductivas endógenas y exógenas, igual que se hace actualmente con la edad³.

DIFERENCIAS DE SEXO FARMACOCINÉTICAS DE LOS PSICOFÁRMACOS

Diferencias farmacocinéticas generales

Absorción

Algunas de las diferencias farmacocinéticas más contrastadas son un vaciado gástrico más lento en mujeres premenopáusicas que en hombres. Las diferencias en el tránsito intestinal no están tan contrastadas, pero apuntan a un tránsito más rápido en mujeres. Estos dos factores podrían tener como resultado una absorción menor en mujeres. Sin embargo, la secreción ácida basal gástrica es marcadamente menor en mujeres premenopáusicas, y aunque este efecto farmacocinético no ha sido demostrado directamente en psicofármacos sí sugiere una mayor absorción gástrica de las sustancias básicas (antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas) en las mujeres y, por tanto, mayores concentraciones en plasma^{4,5}.

Distribución

Las diferencias más relevantes se relacionan con el hecho de que las mujeres tienen tendencia a tener un peso menor, un volumen sanguíneo menor y un mayor porcentaje de grasa corporal. Aunque los dos primeros factores citados pueden contribuir a niveles más elevados de fármacos en sangre, un más alto porcentaje de grasa se asocia a un mayor volumen de distribución y menores concentraciones⁵. Las sustancias lipofílicas como las benzodiazepinas tienden a acumularse en el tejido graso y este hecho puede comportar una acumulación y prolongación de la vida media de estas sustancias en mujeres, sobre todo en las de edad avanzada, porque con la edad se incrementa la grasa corporal⁵.

Las mujeres muestran un flujo cerebral más elevado que los hombres, especialmente durante la segunda y la tercera décadas de la vida⁶.

Los datos sobre diferencias en la fijación a proteínas plasmáticas de los diversos fármacos son poco consistentes, aunque existen algunos estudios que apuntan a que las mujeres pueden tener una menor fijación de los fármacos a las proteínas⁵.

Metabolismo hepático y eliminación

Las reacciones de oxidación parecen ser más sensibles a los efectos del sexo que las de conjugación⁷, pero ambas reacciones son más lentas en mujeres que en hombres y esto conduce a un aclaramiento menor y concentraciones plasmáticas más altas en mujeres.

Se han identificado diferencias de sexo para diversas isoenzimas del sistema del citocromo P450. Las diferencias más relevantes son las que afectan la isoenzima CYP3A4, que constituye más del 60% del contenido total del P450 en el hígado. Esta isoenzima se ve influida por el sexo y la edad. Las mujeres jóvenes tienen una mayor actividad de esta isoenzima que los hombres y las mujeres posmenopáusicas. Las mujeres jóvenes, por tanto, tendrán niveles más bajos de benzodiazepinas⁸. Esta isoenzima también interviene en la metabolización de la fluvoxamina y la nefazodona.

Las mujeres tienen una actividad más elevada de la isoenzima CYP2C19 que los hombres. La imipramina, la clomipramina, el citalopram y el diazepam se metabolizan primariamente por ésta y, por tanto, en las mujeres pueden existir concentraciones más bajas que en los hombres que reciben las mismas dosis⁹. Existen también algunas evidencias que la actividad de la CYP1A2 puede ser menor en mujeres⁹. Esta isoenzima interviene en la metabolización de la fluvoxamina, la clozapina y los antidepresivos tricíclicos.

Respecto a las diferencias de sexo en eliminación, el aclaramiento renal es menor en las mujeres, debido a una filtración glomerular menor⁵.

En conclusión, aunque los hallazgos sobre diferencias en la farmacocinética de los psicofármacos en función del sexo son todavía preliminares y ofrecen resultados en ocasiones contradictorios, la mayoría de trabajos en que se han revisado estos datos han concluido que las mujeres tenderían a mostrar concentraciones plasmáticas de psicofármacos más elevadas que los hombres^{4,5}.

En cualquier caso, todavía se conoce muy poco sobre las posibles diferencias de sexo en la concentración de los fármacos en el sistema nervioso central.

Efectos de las hormonas sintéticas en la farmacocinética de los psicofármacos

Los resultados de diversos estudios sugieren que los anticonceptivos hormonales pueden provocar cambios en la absorción de los psicofármacos en el sentido de minimizar las diferencias sexuales observadas. El tratamiento hormonal utilizado en mujeres menopáusicas, al contrario, preserva las diferencias sexuales en la absorción, observadas en mujeres premenopáusicas. Además, los estrógenos y la progesterona exógenos disminuyen la secreción ácida gástrica⁵.

Respecto a sus efectos sobre el metabolismo, en general, los anticonceptivos (ACO) tienden a reducir el aclaramiento para los fármacos metabolizados por oxidación e incrementar el de los metabolizados por conjugación⁷.

Además, los ACO reducen la actividad de las isoenzimas hepáticas CYP1A1/2 y este hecho puede provocar una elevación en los niveles plasmáticos de los antidepresivos tricíclicos como imipramina y clozapina¹⁰.

Existen pocos datos que estudien los efectos del tratamiento hormonal sustitutivo en los psicofármacos. Los estrógenos utilizados en este tratamiento son metabolizados por la isoenzima CYP3A4 y dado que la fluvoxamina, la fluoxetina y la nefazodona inhiben la actividad de esta isoenzima, puede ser necesario disminuir las dosis de estrógenos⁹.

Cambios farmacocinéticos a lo largo del ciclo menstrual

Las concentraciones plasmáticas de algunos psicofármacos pueden presentar fluctuaciones a lo largo del ciclo menstrual. El metabolismo oxidativo tiene un pico a mitad del ciclo y esto conlleva que los fármacos que utilizan esta vía tengan un aclaramiento mayor en esta fase del ciclo¹¹.

El metabolismo de los antidepresivos parece que disminuye en la fase folicular, tiene un pico durante la ovulación y permanece relativamente elevado durante la fase luteínica al⁸. A efectos prácticos, las concentraciones plasmáticas y tal vez los efectos adversos, pueden aumentar durante la fase folicular. Las reducciones durante la fase luteal pueden estar asociadas a una disminución de la eficacia o una recaída. Estos efectos menstruales parecen ser más pronunciados en el subgrupo de mujeres que sufren síntomas premenstruales disfóricos⁵.

Los estudios sobre los posibles cambios en los niveles de litio a lo largo del ciclo menstrual ofrecen resultados contradictorios, pero que en algunos casos pueden afectar a la evolución del trastorno bipolar¹².

DIFERENCIAS FARMACOCINÉTICAS POR GRUPOS TERAPÉUTICOS

Benzodiacepinas

Los estudios que han investigado las diferencias farmacocinéticas de sexo de las benzodiacepinas (BZD) encontraron como datos más relevantes que el aclaramiento de las benzodiacepinas que se metabolizan por conjugación (lorazepam y oxazepam) parece ser más lento en mujeres que en hombres¹³, mientras que el de las benzodiacepinas metabolizadas por oxidación no parece mostrar diferencias de sexo¹⁴.

Aunque existen estudios que han hallado diferencias de sexo en el metabolismo del alprazolam, éstas son poco consistentes. Las concentraciones máximas de este fármaco han resultado ser más elevadas en mujeres, pero este hallazgo parece más relacionado con diferencias de peso que de sexo. Tampoco se han hallado cambios relacionados con el ciclo menstrual en las concentraciones de este fármaco¹⁵.

Las interacciones de las BZD y los ACO hormonales son un factor a tener en cuenta. En general, los ACO inhiben el metabolismo por oxidación y facilitan el metabolismo por conjugación⁷. Estos cambios pueden hacer necesarios reajustes de dosis.

Antidepresivos

El antidepresivo más estudiado por lo que respecta a las diferencias de sexo es la imipramina. Un estudio de revisión de Hamilton y Grant¹⁶ sobre farmacocinética de la imipramina en relación con las diferencias de sexo, apuntaba a que las mujeres mayores de 50 años tenían niveles plasmáticos, ajustados por dosis, más elevados que los hombres. En mujeres más jóvenes estas diferencias eran más controvertidas.

Algunos estudios con clorimipramina también apuntaban a niveles más elevados en mujeres¹⁷. Un estudio con sertralina¹⁸ también halló niveles más elevados en mujeres jóvenes que en hombres jóvenes.

Algunos antidepresivos pueden mostrar variaciones en la concentración plasmática a lo largo del ciclo menstrual. En la fase luteínica los niveles plasmáticos de desipramina y trazodona mostraban importantes descensos, sobre todo en mujeres con síndrome premenstrual¹⁹.

Un estudio que investigaba las interacciones entre los ACO hormonales y la imipramina encontró que aquéllos disminuían el metabolismo hepático de este fármaco y producían una elevación de los niveles de imipramina. Estos resultados hacen aconsejable una reducción de las dosis de imipramina en las mujeres que toman ACO orales durante un largo período hasta dos terceras partes respecto a las que no los toman¹⁰.

Neurolépticos

Existen pocos estudios que hayan comparado los niveles en sangre de antipsicóticos en relación con el sexo. La mayoría de resultados apuntan a concentraciones más altas en mujeres²⁰.

No se conocen los efectos de los ACO sobre la farmacocinética de los neurolépticos.

Litio

Aunque existen pocos estudios que examinen esta cuestión, parece que las mujeres tienen un menor aclaramiento de litio y que presentan más variaciones, en algunos casos asociadas al ciclo menstrual²¹.

Carbamacepina

La carbamacepina es un potente inductor hepático y puede reducir la eficacia de los ACO y de la hormona sustitutiva²².

Las diferencias de sexo descritas pueden ser importantes sobre todo en los fármacos en que las concentraciones plasmáticas correlacionan de forma clara con la eficacia y los efectos secundarios. Existe la evidencia de que cuando existen diferencias en la biodisponibilidad de los fármacos entre mujeres y hombres, las dosis óptimas que se han obtenido en estudios de dosis realizados sobre todo en hombres, pueden ser demasiado elevadas para las mujeres. Si no se tiene este factor en cuenta, las mujeres pueden estar sometidas a un riesgo incrementado de efectos secundarios²⁰. De hecho, existen estudios que encuentran que las mujeres experimentan más y más graves efectos secundarios por antidepresivos y antipsicóticos que los hombres²³.

En resumen y aunque los datos sobre diferencias farmacocinéticas son todavía escasos, se puede concluir que a la hora de instaurar un tratamiento farmacológico es necesario tener en cuenta que las mujeres pueden presentar con más frecuencia efectos secundarios a las dosis habituales y que, de forma individualizada, se debe pensar en la necesidad de ajustar la medicación en el período premenstrual y en caso de administrarse hormonas sexuales.

DIFERENCIAS DE SEXO EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS

Diferencias de sexo en la respuesta a los antidepresivos

Las diferencias de sexo en respuesta al tratamiento antidepresivo han sido poco estudiadas de forma específica. En un metaanálisis de los estudios publicados entre 1957 y 1991 que registraban la respuesta a imipramina en función del sexo (35 estudios que incluían 342 hombres y 711 mujeres), los hombres respondían mejor a ésta que las mujeres²⁴. Un estudio interesante es el publicado en 2000 por Kornstein et al. que examina las diferencias de sexo en respuesta al tratamiento, comparando imipramina y sertralina en un amplio grupo de pacientes (400 mujeres y 235 hombres) con depresión mayor crónica y depresión doble²⁵. Los resultados muestran que las mujeres premenopáusicas responden peor a los tricíclicos que los hombres, y parecen responder mejor y con más rapidez a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), mientras que los hombres responden mejor a la imipramina. También se ha encontrado que la mejor respuesta de las mujeres premenopáusicas a los ISRS no se mantiene después de la menopausia^{25,26}. Estas diferencias pueden estar relacionadas con la teoría de que los estrógenos aumentan la regulación a la baja, inducida por los antidepresivos sobre los receptores 5-HT₂²⁷.

Un estudio de comparación de eficacia entre fluoxetina y maprotilina también halló que las mujeres premenopáusicas respondían mejor a la fluoxetina que a la maprotilina²⁸.

Pocos estudios han analizado las posibles diferencias de género en el tratamiento combinado de la depresión (antidepresivos y psicoterapia). Un trabajo realizado por

Thase et al. a partir de un metaanálisis de seis estudios halló que en mujeres de menos de 40 años no existían diferencias de respuesta entre el tratamiento combinado o la psicoterapia sola (interpersonal o cognitiva). Sin embargo, los hombres respondían mejor al tratamiento combinado que a la psicoterapia en todos los grupos de edad. Las mujeres de más de 50 años respondían de forma comparable a los hombres. Este resultado podría ser explicado por el hecho de la menor respuesta de las mujeres premenopáusicas a los tricíclicos²⁹.

Por lo que respecta a los tratamientos de potenciación de antidepresivos, la potenciación con hormona tiroidea parece ser más efectiva en mujeres que en hombres³⁰.

Los estudios que han analizado el efecto de los estrógenos como tratamiento coadyuvante de la depresión han obtenido, en general, resultados negativos³. Los resultados más prometedores se han hallado en el tratamiento de la depresión posparto y el trastorno disfórico premenstrual. Los estrógenos también parecen ser útiles en el tratamiento de síntomas depresivos durante la menopausia, aunque los mejores resultados se han obtenido en mujeres con menopausia quirúrgica y en síntomas leves y moderados. En un estudio realizado con mujeres ancianas con depresión que recibían fluoxetina se encontró una interacción positiva entre la adición de estrógenos al tratamiento y la respuesta terapéutica³¹.

Los pocos estudios que han evaluado las diferencias de respuesta al tratamiento electroconvulsivo (TEC) han hallado que las mujeres parecen requerir estímulos eléctricos más bajos. Además, las mujeres parecen tener menos disfunción cognitiva que los hombres con el TEC unilateral derecho, seguramente debido a las diferencias sexuales de lateralización³².

Diferencias de sexo en la respuesta a los eutimizantes

Existen pocos estudios sobre diferencias de sexo en la respuesta a los eutimizantes. Viguera et al. analizaron los resultados de 17 estudios que permitían evaluar las diferencias en respuesta al litio en pacientes con un trastorno afectivo mayor en función del sexo, y no hallaron diferencias significativas en la tasa de respuesta ni a corto ni largo plazo³³.

Un estudio sobre eficacia del valproato en el trastorno bipolar halló que los hombres respondían mejor que las mujeres a los efectos de profilaxis de las depresiones³⁴.

Diferencias de sexo en la respuesta a los antipsicóticos

La mayor parte de los estudios realizados sobre diferencias de respuesta al tratamiento han sido realizados con los antipsicóticos típicos o de primera generación, y sugieren que las mujeres jóvenes requieren dosis más bajas de medicación que los hombres^{35,36}, mientras que las mujeres posmenopáusicas requieren dosis más elevadas que

los hombres³⁷. Una de las posibles explicaciones de estas diferencias son los cambios en los niveles de estrógenos³⁸.

Numerosos estudios encuentran que las mujeres con esquizofrenia responden de forma más rápida y presentan un índice de respuesta más elevado a los antipsicóticos típicos que los hombres^{35,37,38}. Szymanski et al., en un estudio de pacientes con un primer episodio, hallaron que después de 20 semanas de tratamiento un 87 % de mujeres y un 55 % de hombres consiguieron la remisión de los síntomas³⁵.

Se han realizado pocos estudios con los antipsicóticos atípicos, pero parece que las diferencias de sexo son menos relevantes. Algunos estudios sugerían que las mujeres respondían peor a la clozapina que los hombres^{39,40}, pero estos estudios eran en pacientes refractarios. Perry, en cambio, no encontró diferencias con clozapina⁴¹.

Un estudio que comparó la respuesta a olanzapina y haloperidol entre mujeres y hombres con esquizofrenia, halló que las mujeres respondían mejor que los hombres a la olanzapina de forma independiente de la duración de la enfermedad y, además, que las mujeres premenopáusicas respondían mejor que las posmenopáusicas tanto al haloperidol como a la olanzapina⁴².

Un estudio que examinó la respuesta a risperidona en función del sexo, sin embargo, no halló diferencias⁴³.

Las diferencias en la respuesta al tratamiento pueden ser debidas a otros factores no propiamente farmacológicos, que es necesario tener en cuenta. El tabaco puede disminuir los niveles de antipsicóticos en plasma. Goff⁴⁴ encontró que los hombres esquizofrénicos fumaban más (85 %) que las mujeres esquizofrénicas 47 %, y que quienes fumaban recibían dosis más altas de antipsicóticos. Salokangas⁴⁵ encontró que las dosis diarias de antipsicóticos aumentaban con la edad en pacientes fumadores, pero disminuían con la edad en no fumadores, sin efecto del sexo en las dosis.

El cumplimiento farmacológico es otro factor que puede influir en las diferencias de respuesta halladas. Diversos estudios encuentran que los hombres son menos cumplidores^{46,47}. Otros, en cambio, no encuentran diferencias⁴⁸.

DIFERENCIAS DE SEXO Y EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS PSICOFÁRMACOS

Efectos secundarios de los antipsicóticos

La incidencia y severidad de los efectos secundarios de los antipsicóticos muestra diferencias en función del sexo.

La mayoría de los estudios coinciden en que los síntomas extrapiramidales secundarios al tratamiento con neurolepticos son más frecuentes en mujeres⁴⁹. En un estudio de pacientes con un primer episodio, Szymanski et al. encontraron que las mujeres presentaban con más frecuencia episodios de distonía (48% en mujeres y 22,2% en hombres), pero no hallaron diferencias de sexo en la frecuencia de acatisia³⁵.

Por lo que respecta a la discinesia tardía, muchos estudios han hallado que ésta es más frecuente en mujeres que en hombres. Parece, sin embargo, que en pacientes de menos de 50 años no se hallan diferencias en la frecuencia de discinesia tardía y que en pacientes entre 50 y 70 años la prevalencia en mujeres es mayor que en hombres y que en éstas la frecuencia continúa aumentando a partir de los 50 años⁵⁰.

Las mujeres en tratamiento con clozapina también sufren con más frecuencia que los hombres agranulocitosis y eosinofilia⁵¹.

La elevación de la prolactina secundaria a los neurolepticos típicos y a risperidona es también más frecuente en mujeres y esto incrementa el riesgo de galactorrea, amenorrea y disfunción sexual^{52,53}.

Efectos secundarios de los antidepresivos y eutimizantes

Existen menos estudios que hayan evaluado los efectos secundarios de los antidepresivos y eutimizantes en función del sexo.

Los efectos secundarios sexuales han sido los más estudiados. Un estudio de Piazza⁵⁴ encontró que durante la depresión las disfunciones sexuales son más frecuentes en mujeres y que las mujeres mejoran más que los hombres la actividad sexual con el tratamiento con ISRS. Otros estudios, sin embargo, encuentran que los efectos sexuales por ISRS en mujeres son frecuentes⁵⁵.

Respecto al tratamiento con litio la mayoría de los estudios hallan que el hipotiroidismo en pacientes en tratamiento con litio es más frecuente en mujeres que en hombres^{56,57}.

Además, un estudio halló que el 45 % de las mujeres que tomaban valproato presentaban alteraciones menstruales y que en mujeres que empezaron el tratamiento antes de los 20 años existía un riesgo elevado de ovario poliquístico y hiperandrogenismo⁵⁸. A la hora de elegir un tratamiento profiláctico en mujeres es importante tener en cuenta también que la carbamacepina puede reducir la eficacia de los tratamientos hormonales (especialmente anticonceptivos orales).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ayanian JZ, Epstein A. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1991;325:221-5.
2. Merkatz RB, Temple R, Subel S, Feiden K, Kessler DA. Women in clinical trials of new drugs: a change in food and drug administration policy. *N Engl J Med* 1993;329:292-6.
3. Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants. Part 2: estrogen as an adjunct to antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 4):15-24.
4. Yonkers KA, Kando JC, Cole JO, Blumenthal S. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics in psychotropic medication. *Am J Psychiatry* 1992;149:587-95.

5. Hamilton J, Yonkers KA. Sex differences in pharmacokinetics of psychotropic medications, in psychopharmacology and women. En: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton J, editores. Washington: American Psychiatric Press, 1996.
6. Seeman MV. Neuroleptic prescriptions for men and women. *Social Pharmacol* 1989;3:219-36.
7. Wilson K. Sex-related differences in drug disposition in man. *Clin Pharmacokinet* 1984;9:189-202.
8. Pollock BG. Gender differences in psychotropic drug metabolism. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:235-41.
9. Ketter T, Flockart D, Post R, Denicoff K, Pazzaglia PJ, Marangell LB, et al. The emerging role of cytochrome P4503A in psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:387-95.
10. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Shader RI. Imipramine disposition in users of oral contraceptive steroids. *Clin Pharmacol Ther* 1984;35:792-7.
11. Wilson K, Oram M, Horth C, Burnett D. The influence of the menstrual cycle on the metabolism and clearance of metaqualone. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14:333-9.
12. Conrad CD, Hamilton JA. Recurrent premenstrual decline in lithium concentration: clinical correlates and treatment implications. *J the Am Acad Child Psychiatry* 1986;26:852-3.
13. Greenblatt DJ, Divoll M, Harmatz JS, Shader RI. Oxazepam kinetics: effects of age and sex. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;215:86-91.
14. Greenblatt DJ, Allen MD, Harmatz JS, Shader RI. Diazepam disposition determinants. *Clin Pharmacol Ther* 1980;17:301-12.
15. Kirkwood C, Moore A, Hayes P, DeVane CL, Pelonero A. Influence of the menstrual cycle on alprazolam pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:404-9.
16. Hamilton J, Grant M, Jensvold MF. Sex and treatment of depressions, in psychopharmacology and women. En: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton J, editores. Washington: American Psychiatric Press, 1996.
17. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia A, Balant LP, Garrone G. Clomipramine metabolism: model based analysis of variability factors from drug monitoring data. *Clin Pharmacokinet* 1990;19:241-55.
18. Warrington SJ. Clinical implications of the pharmacology of sertraline. *Int Clin Psychopharmacol* 1991;6(Suppl 2):11-21.
19. Kimmel S, Gonsalves L, Youngs D. Fluctuating levels of antidepressants premenstrually. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1992;13:277-80.
20. Szymanski S. Sex differences in schizophrenia, in psychopharmacology and women. En: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton J, editores. Washington: American Psychiatric Press, 1996.
21. Dawkins K. Gender differences in psychiatry: epidemiology and drug response. *CNS Drugs* 1995;3:393-407.
22. Wilder BJ. Pharmacokinetics of valproate and carbamazepine. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:64S-8.
23. Hamilton JA. Sex and gender as clinical variables in psychotropic drug research, in racism, and sexism and mental health. En: Brown B, Rieker P, Willie C, editores. Pittsburgh: University of Pittsburgh Press, 1995; p. 297-350.
24. Hamilton JA, Grant M, Jensvold MF. Sex and treatment of depressions in psychopharmacology and women. En: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton J, editores. Washington DC: American Psychiatric Press, 1996.
25. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:1445-52.
26. Young MA, Scheftner WA, Fawcett J, Klerman GL. Gender differences in the clinical features of unipolar major depressive disorder. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:200-3.
27. Kendall DA, Stancel GM, Enna SJ. The influence of sex hormones on antidepressant-induced alterations in neurotransmitter receptor binding. *J Neurosci* 1982;2:354-60.
28. Martenyi F, Dossenbach M, Mraz K, Metcalfe S. Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: a double-blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrinergic reuptake inhibition profile. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11(3):227-32.
29. Thase ME, Greenhouse JB, Frank E, Reynolds CF, Pilkonis PD, Hurley K, et al. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:1009-15.
30. Whybrow PC. Sex differences in thyroid axis dysfunction: relevance to affective disorder and its treatment. *Depression* 1995;3:33-42.
31. Scheneider LS, Small GW, Hamilton SH, Bystritsky A, Nemeroff CB, Meyers BS. Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial: fluoxetine collaborative study group. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997;5:97-106.
32. Lawson JS. Gender issues in electroconvulsive therapy. *Psych Ann* 1996;26:717-20.
33. Viguera AC, Tondo L, Baldessarini RJ. Sex differences in response to lithium treatment. *Am J Psychiatry* 2000;157:1509-11.
34. Calabrese J, Markovitz P, Wagner S. Predictors of valproate response in rapid-cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1991;29:166-67.
35. Szymanski S, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff D, Loebel A, Geisler S, et al. Gender differences in onset of illness, treatment response, course and biological indexes in first episode schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;152:698-703.
36. Seeman MV. Interactions of sex, age, and neuroleptic dose. *Compr Psychiatry* 1983;24:125-8.
37. Seeman MV. Neuroleptic prescriptions for men and women. *Social Pharmacol* 1989;3:219-36.
38. Szymanski S. Sex differences in schizophrenia. En: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA, editores. *Psychopharmacology and women. Sex, gender and hormones*. Washington: American Psychiatric Press, 1996.
39. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C, Howard A, et al. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry* 1994;151:1744-52.
40. Szymanski S, Lieberman JA, Pollack S, Kane JM, Safferman AZ, Munne R, et al. Gender differences in neuroleptic nonresponsive clozapine-treated schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1996;39:249-54.
41. Perry PJ, Miller DD, Arnott SV, Cadoret RJ. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1991;148:231-5.
42. Goldstein JM, Cohen LS, Horton NJ, Lee H, Andersen S, Tohen M, et al. Sex differences in clinical response to olanzapine compared with haloperidol. *Psychiatry Res* 2002;110(1):27-37.
43. Labelle A, Light M, Dunbar F. Risperidone treatment of outpatients with schizophrenia: no evidence of sex differences.

- rences in treatment response. *Can J Psychiatry* 2001;46(6): 534-41.
44. Goff DC, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: relations to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992;149:1189-94.
 45. Salokangas RK, Saarijarvi S, Taiminen T, Lehto H, Niemi H, Ahola V, et al. Effect of smoking on neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;23(1):55-60.
 46. Sellwood W, Tarrrier N. Demographic factors associated with extreme non-compliance in schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1994;29:172-7.
 47. Smith TH, Hull JW, Anthony DT, Goodman M, Heydayat-Harris A, Felger T, et al. Post-hospitalization treatment adherence of schizophrenic patients: gender differences in skill acquisition. *Psychiatr Res* 1997;69(2-3):123-9.
 48. Buchanan A. A two-year prospective study of treatment compliance in patients with schizophrenia. *Psychol Med* 1992;22(3):787-97.
 49. Seeman MV, Lang M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophr Bull* 1990;16(2):185-94.
 50. Yassa R, Jeste DV. Gender differences in tardive dyskinesia: A critical review of the literature. *Schizophr Bull* 1992;18(4): 701-15.
 51. Alvir JM, Lieberman JA. Agranulocytosis: incidence and risk factors. *J Clin Psychiatry* 1994;55(9)(Suppl. B):137-8.
 52. Melkersson KI, Hulting AL, Rane AJ. Dose requirement and prolactine elevation of antipsychotics in male and female patients with schizophrenia or related psychoses. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51(4):317-24.
 53. Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:3-38.
 54. Piazza LA, Markowitz JC, Kocsis JH, Leon AC, Portera L, Miller NL, et al. Sexual functioning in chronically depressed patients treated with SSRI antidepressant: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1997;154:1757-65.
 55. Frackiewicz EJ, Sramek JJ, Cutler NR. Gender differences in depression and antidepressant pharmacokinetics and adverse events. *Ann Pharmacother* 2000;34:80-8.
 56. Leibenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry* 1996;153:163-72.
 57. Henry C. Lithium side-effects and predictors of hypothyroidism in patients with bipolar disorder: sex differences. *J Psychiatry Neurosci* 2002;27(2):104-7.
 58. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329:1383-8.