



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Sesgos de género en el esfuerzo terapéutico: de la investigación a la atención sanitaria

Gender bias in therapeutic effort: from research to health care

María Teresa Ruiz-Cantero^{1,2}, Mar Blasco-Blasco^{1,3}, Elisa Chilet-Rosell^{2,3}, Ana M. Peiró⁴

¹Grupo de Investigación de Salud Pública. Universidad de Alicante, San Vicente del Raspeig (Alicante), España. ²Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ³Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología, Universidad Miguel Hernández, Elche, España. ⁴Unidad de Farmacología Clínica e Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de ISABIAL. Hospital General de Alicante, Alicante, España.

Autor para correspondencia

María Teresa Ruiz Cantero
 Universidad de Alicante
 Carretera de Alicante-San Vicente s/n.
 Apdo. 99
 03080 Alicante, España.
 Correo electrónico:
 cantero@ua.es

Recibido el 24 de diciembre de 2019;
 aceptado el 30 de diciembre de 2019.
 DOI: 10.7399/fh.11394

Cómo citar este trabajo

Ruiz-Cantero MT, Blasco-Blasco M, Chilet-Rosell E, Peiró AM. Sesgos de género en el esfuerzo terapéutico: de la investigación a la atención sanitaria. Farm Hosp. 2020;44(3):109-13.

Resumen

Existen dimensiones relevantes desde una perspectiva de género relacionadas con el esfuerzo terapéutico. Se pretende ilustrar y traer a debate posibles sesgos de género relacionados con los medicamentos, mediante el análisis del consumo en las mujeres, la prescripción de fármacos biológicos según sexo, la potencial desigualdad de género en las reacciones adversas a los medicamentos y la investigación con ensayos clínicos, así como las decisiones de las instituciones internacionales en la comercialización de medicamentos. Se observa una mayor tendencia a prescribir analgésicos, con independencia del dolor, y fármacos para síntomas depresivos de baja intensidad en mujeres que en hombres. Lo contrario sucede en la prescripción de estatinas y dosis adecuadas, y con la mayor probabilidad de prescripción de antifactor de necrosis tumoral en hombres que en mujeres con espondilitis anquilosante, pese a la similar carga de la enfermedad. Las reacciones adversas a los medicamentos se observan con más frecuencia en mujeres que en hombres, donde determinantes como el peso corporal están influyendo poco en la dosificación. En la actualidad se considera escasamente en la prescripción que las mujeres presentan diferencias en la actividad de las enzimas del citocromo CYP450, que puede afectar a la velocidad del metabolismo hepático. Incluso hay efectos inmunológicos, genéticos y epi-

Abstract

There are relevant dimensions from a gender perspective related to therapeutic effort. To illustrate and discuss possible gender bias related to medicines, through the consumption analysis in women, the prescription of biological drugs according to sex, the potential gender inequality in adverse drug reactions, and research with clinical trials, as well as the decisions of international institutions in the marketing of medicinal products. There is greater tendency to prescribe pain relievers, regardless of pain, and drugs for low intensity depressive symptoms in women than in men. The opposite occurs in the prescription of statins and adequate doses, and with the greater probability of prescribing anti-tumor necrosis factor in men than in women with ankylosing spondylitis, despite a similar disease burden. Adverse drug reactions are observed more frequently in women than in men, where determinants such as body weight are having little influence on the dosage. It is currently scarcely considered in the prescription that women have differences in the activity of cytochrome CYP450 enzymes, which can affect the liver's metabolism rate. There are even immunological, genetic and epigenetic effects (due to heredity and uneven gene dosing located in the X and Y chromosomes) that can influence

PALABRAS CLAVE

Género; Sesgos de género; Ensayo clínico; Efectos adversos; Estatinas; Infliximab; Terapia hormonal; Anticonceptivos hormonales orales; Disfunción sexual.

KEYWORDS

Gender; Gender bias; Clinical trial; Adverse effects; Statins; Infliximab; Hormonal therapy; Oral hormonal contraceptives; Sexual dysfunction.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
 Articles published in this journal are licensed with a
 Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
 La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
 ni tampoco por la publicación de sus artículos.

genéticos (por la herencia y la dosificación desigual de los genes ubicados en los cromosomas X e Y) que pueden influir en estas diferencias por sexo. Por último, mediante los casos de ensayos clínicos de la terapia hormonal, un fármaco para el deseo sexual inhibido de las mujeres y un anticonceptivo para hombres, se muestran sesgos y estereotipos de género que influyen en una potencial generación de desigualdades, especialmente en las reacciones adversas a los medicamentos en perjuicio de las mujeres. Concluyendo, los profesionales sanitarios atribuyen con frecuencia a la emocionalidad de las mujeres lo que son síntomas físicos, influyendo en la mayor prescripción de fármacos sintomáticos en ellas. Debe analizarse si la misma razón influye en la menor prescripción de fármacos terapéuticos en mujeres que en hombres. Existen determinantes biológicos a considerar por su influencia en una mayor toxicidad farmacológica en las mujeres. Los ensayos clínicos deben mejorar atendiendo a las recomendaciones de género de la Food and Drug Administration.

Introducción

A comienzos de los años 90 surge el interés por la investigación aplicada a la salud desde la perspectiva de género sobre la base de potentes estudios publicados en revistas de alto factor de impacto¹. La medicina desde la perspectiva de género, coincidiendo con la medicina basada en la evidencia, viene a demostrar la existencia de imprecisiones empíricas en la atención sanitaria. Décadas después, y tras un abundante cuerpo de conocimiento científico acerca de los sesgos de género en la atención sanitaria, se crea el proyecto *Gendered Innovations*, desde la Universidad de Stanford, para mostrar a través de estudios de casos cómo las innovaciones de género contribuyen a mejorar las prácticas profesionales, su eficiencia y equidad (<https://genderedinnovations.stanford.edu/>). Los retos de género, las metodologías, las guías, las listas de comprobación, las recomendaciones y, en definitiva, las innovaciones de género se han ido sucediendo en este periodo. Por ello, no parece que la falta de conocimiento sobre la desigualdad en la atención sanitaria esté en el origen de los sesgos de género. Este año, *The Lancet* dedica un número completo a este tema con el título "Advancing women in science, medicine and global health" ([https://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol393no10171/PIIS0140-6736\(19\)X0006-9](https://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol393no10171/PIIS0140-6736(19)X0006-9)).

Los sesgos de género se definen como "la diferencia en el tratamiento de hombres y mujeres con un mismo diagnóstico clínico, pudiendo tener consecuencias positivas, negativas o neutras para la salud"². Las evidencias muestran sesgos de género en el esfuerzo diagnóstico, como el retraso diagnóstico³, y los errores diagnósticos⁴. También en el esfuerzo terapéutico, aunque de estos últimos hay menos información, en la medida que dependen de los primeros.

Algunos sesgos de género en el esfuerzo terapéutico detectados a igual necesidad sanitaria se producen en la utilización y readmisión hospitalaria y en la aplicación de procedimientos terapéuticos, superior en hombres que en mujeres, en la demora y espera menor en hombres, y en la prescripción de fármacos psicotrópicos mayor en mujeres⁵. Pero existen múltiples dimensiones relevantes desde la perspectiva de género relacionadas con el esfuerzo terapéutico, entre ellos el de la terapia farmacológica, que es el objeto de este artículo.

En concreto, el objetivo es traer a debate los potenciales sesgos de género relacionados con los medicamentos, analizando el consumo en las mujeres, la prescripción de fármacos biológicos según sexo, la potencial desigualdad de género en las reacciones adversas a los medicamentos (RAM), y la investigación con ensayos clínicos, así como la toma de decisiones de las instituciones internacionales en la comercialización de medicamentos.

¿Mayor consumo o mayor prescripción de fármacos en las mujeres?

La literatura científica muestra que los estereotipos de género pueden guiar las interacciones entre profesionales y pacientes. Las percepciones profesionales, en ocasiones estereotipadas, influyen sobre las necesidades de los y las pacientes, especialmente en la manera que se establecen y explican las pautas de tratamiento⁶. Tal y como afirmó Malterud, los y las pro-

these differences by sex. Finally, through cases of hormonal therapy clinical trials, a drug for women's inhibited sexual desire and a contraceptive for men, gender bias and stereotypes are shown to influence a potential generation of inequalities, especially in adverse drug reactions to the detriment of women.

In conclusion, health professionals frequently attribute physical symptoms to women's emotionality, influencing their greater prescription of symptomatic drugs. Whether the same reason influences the lower prescription of therapeutic drugs in women than in men should be analyzed. There are biological determinants to consider due to their influence on a greater pharmacological toxicity in women. Clinical trials should improve according to the gender recommendations by the Food and Drugs Administration.

fesionales interpretan los síntomas de modo diferente según los presente un hombre o una mujer⁷. En este sentido, los profesionales sanitarios atribuyen a factores psicológicos, más fácilmente en mujeres que en hombres, lo que son síntomas físicos, muestran una mayor tendencia a prescribir fármacos para síntomas depresivos de baja intensidad a mujeres que a hombres⁸, o prescriben más frecuentemente fármacos ansiolíticos y somníferos en mujeres que en hombres⁹. Según los datos de la Encuesta Nacional de Salud de España (ENS) 2017, un 7,4% de los hombres encuestados y un 13,9% de las mujeres respondieron haber consumido fármacos tranquilizantes, relajantes y/o pastillas para dormir recetados.

En salud cardiovascular, la ENS de 2017 recoge información sobre la prescripción de "medicinas para el corazón" (5,6% en hombres y 4,1% en mujeres) y "medicinas para la tensión arterial" (16,7% en hombres y 16,9% en mujeres). La agrupación de diferentes fármacos en estas grandes categorías no nos permite, en algunos casos, análisis más profundos, pero existe evidencia de diferentes estrategias terapéuticas. Por ejemplo, a las mujeres se les trata más frecuentemente con diuréticos y menos habitualmente con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y bloqueantes de receptores de la angiotensina¹⁰. Un reciente metaanálisis que analizaba la prescripción de estatinas describió que no sólo a las mujeres se les prescribían menos estatinas que a los hombres (25,7 versus 35,3%; $P < 0,0001$), sino que también la tasa de prescripción de la dosis adecuada era menor en mujeres (32,6 versus 42,3%; $P < 0,0001$) que en hombres. El análisis ajustado por variables de confusión mostró que las mujeres tenían un 24% menos de probabilidad de prescripción de estatinas y un 48% más de una prescripción con dosis inadecuada¹¹.

Es importante llamar la atención sobre el hecho de que estos resultados se mantengan ajustando por diferentes variables de confusión, lo que indica que la prescripción no depende exclusivamente del problema de salud que presenta el o la paciente, sino que está condicionado por sesgos de género.

En nuestro país se realizó el proyecto "Desigualdades en el desarrollo de género y su efecto en las desigualdades en salud. Construcción de indicadores sociales compuestos y su aplicación al aporte de información sobre el exceso de prescripción y consumo de medicamentos en España, INDIGENES". Financiado por el Instituto de la Mujer, este proyecto analizó la prescripción y consumo de fármacos en las comunidades autónomas según indicadores de igualdad de género utilizando los datos de la ENS de los años 2006 y 2011⁶. En este estudio se mostró cómo a las mujeres se les prescribían más analgésicos que a los hombres. Existe literatura científica que relaciona la mayor prescripción de analgesia en mujeres con una mayor sensibilidad y menor tolerancia al dolor y mayor necesidad de reportarlo. Sin embargo, existe evidencia que relaciona la prescripción con una mayor tendencia del profesional a ofrecer prescripciones a mujeres que a hombres con los mismos síntomas. En el estudio INDIGENES, incluso ajustando por la variable dolor (que incluye las preguntas sobre dolor crónico en la espalda, el cuello y la cabeza, pero no el dolor en las articulaciones), la probabilidad de la prescripción de analgesia era mayor en mujeres. Esto indicaría que esta mayor prescripción no es meramente el resultado de una mayor prevalencia de dolor en éstas. Ser mujer y vivir en áreas con un menor desarrollo de género (de mayor desigualdad entre hombres y mujeres), representa dos condiciones que aumentan la probabilidad de prescripción

de analgesia, afectando esta última también a los hombres. Adicionalmente, las mujeres que viven en un contexto de menor desarrollo de género son derivadas en menor proporción a consultas especializadas y reciben un tratamiento sintomático al dolor con mayor frecuencia que los hombres, lo que podría estar indicando un círculo vicioso de visitas al mismo nivel asistencial, y una falta de acceso a servicios especializados, traduciéndose en un tratamiento no específico, sintomático, ciego a las causas, como la analgesia. La consecuencia es que las condiciones potenciales que causan dolor son desestimadas, y por tanto, disminuyen las posibilidades de beneficiarse de la prescripción de tratamientos correctos. Este estudio contribuyó a la evidencia científica que indica que los patrones de enfermedad, pero también de tratamiento, son el reflejo de las desigualdades sociales¹².

Las espondiloartritis, ¿están las mujeres siendo tratadas igual que los hombres?

Las espondiloartritis son un grupo heterogéneo de enfermedades de tipo reumático inflamatorio que incluyen la espondilitis anquilosante como prototipo de la enfermedad, la espondiloartritis indiferenciada, la artritis psoriásica, la enfermedad inflamatoria intestinal asociada a artritis y la artritis reactiva¹³. Atendiendo a las presentaciones de sus síntomas o signos, las espondiloartritis se clasifican en predominantemente axiales, cuando afectan a la columna vertebral, como es el caso de la espondilitis anquilosante, o predominantemente periféricas cuando los síntomas o signos principales son la entesitis, dactilitis o artritis periférica. Por décadas se ha considerado como prototipo de espondiloartritis la mencionada espondilitis anquilosante que es generalmente axial; además, se consideraba una enfermedad de hombres¹⁴, aunque en la actualidad ya se reconoce que la padecen tanto hombres como mujeres¹⁵. Por el contrario, se considera que las presentaciones periféricas y también las extraarticulares con mayor frecuencia las padecen las mujeres¹⁶. Que el prototipo de la espondiloartritis sea la espondilitis anquilosante, patrón axial y masculino, ha derivado en una investigación sesgada hacia un modelo con estas características, más aun cuando las mujeres han estado infrarrepresentadas en las investigaciones. Los hallazgos de las investigaciones realizadas en presentaciones axiales se han extrapolado a las personas con presentaciones periféricas y extraarticulares, principalmente mujeres.

Hace ya 20 años desde la aprobación del primer inhibidor del factor de necrosis tumoral α (anti-TNF), el infliximab, en Europa¹⁷. Desde entonces, han aparecido en la práctica clínica nuevos anti-TNF, sus biosimilares y más recientemente los fármacos inhibidores de la interleucina (IL) 17A¹⁸. La terapia biológica está cambiando la historia natural de las espondiloartritis al ralentizar el daño estructural que provoca¹⁹, y la de las personas que la padecen al reducir el impacto que la enfermedad tiene en su vida²⁰.

El conocimiento sobre las diferencias por sexo en el tratamiento de las espondiloartritis se limita a cohortes de pacientes con tratamiento biológico que generalmente tienen presentaciones axiales y cuyos estudios a partir de este tipo de pacientes con espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial raramente consideran el sexo como variable principal. Estos estudios han mostrado un mayor abandono o cambio de terapia biológica en mujeres que en hombres, que puede deberse a menor eficacia del tratamiento o a mayor frecuencia de efectos adversos en las mujeres^{21,22}. Parece ser que la obesidad y el sobrepeso se correlacionan con una menor respuesta al infliximab²³, esto justificaría que las mujeres, teniendo más tejido graso que los hombres, tengan peor respuesta a este anti-TNF. En la misma línea, relacionado también con los estilos de vida, la menor eficacia de los anti-TNF se ha correlacionado con el tabaco²⁴, por lo que podría suponerse que esto afectaría a la respuesta en hombres más que en mujeres, puesto que el hábito tabáquico aun hoy en día es mayor en ellos; sin embargo, esta relación de género no se ha encontrado en los estudios. Por otro lado, la ausencia de entesitis y la corta duración de la enfermedad son buenos predictores de los anti-TNF, por lo que la peor respuesta en mujeres sí podría estar relacionada con la mayor presencia de entesitis⁴ y el mayor retraso diagnóstico en ellas y, consecuentemente, acceso más tardío a la terapia biológica^{16,25}.

Pensando en un futuro cercano, son recientes las investigaciones sobre tratamientos atendiendo a las diferentes expresiones clínicas de la espondiloartritis, en lo que podría ser una aproximación a cómo la enfermedad se expresa en las mujeres, aunque más apropiada sería la investigación

considerando el sexo como variable principal. Los nuevos fármacos tienen como diana bloquear mediadores inmunitarios específicos como el de IL-6, IL-17A, IL-23, y de la quinasa Janus (JAK) prometen ser más efectivos en las presentaciones periféricas o extraarticulares más frecuentes en las mujeres^{26,27}. Por todo lo anteriormente dicho, otra línea de investigación que ha tenido limitado seguimiento hasta ahora²⁸, y que es relevante considerando el mayor abandono o cambio de fármacos anti-TNF en mujeres que en hombres, sería explorar si las mujeres reciben con la misma frecuencia que los hombres terapia biológica en el tratamiento de las espondiloartritis.

Desigualdad de género en los efectos secundarios de los fármacos

Las diferentes respuestas a medicamentos, según el sexo del paciente, han sido sistemáticamente obviadas. En general, los hombres pesan más que las mujeres y esto puede afectar al volumen de distribución, al aclaramiento y, por tanto, a la concentración plasmática de los medicamentos. Sin embargo, pocos medicamentos se dosifican según el peso corporal²⁹. Además, las mujeres presentan diferencias en la actividad de las enzimas del citocromo CYP450 que pueden afectar a la velocidad de metabolismo hepático. Incluso hay efectos inmunológicos³⁰, genéticos y epigenéticos (causados por la herencia y la dosificación desigual de los genes ubicados en los cromosomas X e Y) que pueden influir en estas diferencias farmacológicas entre hombres y mujeres³¹. Como con el resto del cuerpo, las hormonas gonadales actuarían para especificar y regular muchas de estas diferencias; sin embargo, no hay estudios concluyentes y ninguno de estos aspectos se tiene en cuenta, actualmente, en la prescripción de medicamentos³². Esto es especialmente llamativo en medicamentos donde las mujeres son las principales consumidoras, como son los analgésicos y ciertos psicotrópicos (antidepresivos, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos y anticonvulsivantes)³³. Ni siquiera en estos medicamentos se ha analizado la influencia de las fluctuaciones hormonales femeninas (menstruación, embarazo, puerperio, menopausia), donde, aparte de su influencia en aspectos farmacocinéticos, puede haber cambios en los neurotransmisores centrales, incluso en el número y la sensibilidad de los receptores³⁴. Un estudio reciente llevado a cabo en Italia, Francia y España mostró que existían más notificaciones de sospecha de RAM en mujeres que en hombres; sin embargo, las tasas de informes podrían ser similares en base a la mayor prescripción, por ejemplo, de antidepresivos, en las mujeres³⁵. Esto también podría conllevar un sesgo, porque en otro estudio realizado en Suecia, las sospechas de RAM se notificaba con más frecuencia en personas de mayor edad y en las mujeres, siendo las más graves más frecuentemente notificadas en los hombres³⁶. Por ello todavía hay grandes lagunas en nuestro conocimiento de las diferencias de sexo en la farmacología clínica y se necesita mucha más investigación.

Recientemente se ha acuñado el término de "desigualdad científica" aludiendo al hecho de que hasta la década de los 90, las mujeres no participaban en los ensayos clínicos necesarios para autorizar un nuevo medicamento. En España, hasta la aparición del Real Decreto 561/1993, las mujeres en edad fértil no podían ser incluidas en los ensayos clínicos en las fases preliminares donde se analizaba la eficacia y la seguridad³⁷. La misma situación ocurría en investigaciones preclínicas, donde los animales incluidos eran preferentemente machos. Tal vez sea esta la causa del patrón de "secundarismos" mayor y diferente al de los hombres. Las mujeres tienen un riesgo 1,5 a 1,7 veces mayor de desarrollar una sospecha de RAM, incluidas las reacciones cutáneas adversas, en comparación con los hombres³⁸. Siendo el sexo biológico una variable fundamental, no debe ser excluida de los análisis realizados³⁹.

Esta situación está mejorando y en el análisis de los problemas de salud casi todos incluyen la desagregación por sexo, pero todavía no se realiza el análisis estratificado de género y, por tanto, tampoco acciones con perspectiva de género. Además, la mayor parte de las investigaciones no aborda el impacto de las desigualdades de género en el tratamiento de las enfermedades. Este hecho es relevante, porque además de las peculiaridades hormonales, anatómicas y metabólicas, el género asigna diferentes roles y oportunidades a mujeres y hombres que pueden asociar determinados estilos de vida. Esto puede traducirse en riesgos diferenciales para la salud, distintos grados de atención sanitaria y también puede afectar a la prescripción farmacológica, que incluye los efectos secundarios de los medicamentos⁴⁰.

Investigación sesgada y paradojas de género: a propósito de ensayos clínicos con medicamentos

Pese a que en 1994 la Food and Drug Administration (FDA) publicó unas recomendaciones para la inclusión de mujeres en los ensayos clínicos y el análisis estratificado por sexo⁴¹, 25 años después aún no se han cumplido. Por su parte, la European Medicines Agency no es especialmente sensible a esta perspectiva⁴². Los estudios experimentales son los diseños más correctos desde la aproximación empírica de la ciencia. Sin embargo, la escasa consideración de las diferencias por sexo en el objetivo de los ensayos clínicos influyen en la calidad de su metodología, abocando a los ensayos clínicos a la categoría de mala ciencia⁴³. Así, se estima como sesgo de selección la no consideración de las prevalencias de mujeres (y hombres) consumidores de fármacos para el cálculo del tamaño de la muestra de los sujetos que deben ser incorporados en el ensayo. Tampoco supone una metodología correcta la escasa consideración de la variabilidad hormonal de las mujeres en su etapa fértil o la ingesta de fármacos anticonceptivos o para la terapia hormonal de reemplazo en la menopausia y las reacciones cruzadas con los fármacos ensayados. Esta situación se produce tanto en fármacos sintomáticos⁴⁴ como en terapéuticos⁴⁵.

El caso del tratamiento hormonal sustitutivo (THS) y sus efectos es ampliamente conocido⁴⁶. Ya entre 1939 y 1940 se aportaron las primeras evidencias sobre su relación con el cáncer de mama. Pese a las dudas sobre su seguridad como terapia hormonal en la menopausia en los años 50, tuvo un gran éxito comercial, anunciándose como la "terapia de la juventud". En 1975 se evidenció la asociación entre los estrógenos y el cáncer endometrial. En los años 80 se creó la terapia combinada estrógenos-progesterona como fórmula de menor riesgo. Pero en 2002 con la publicación en la revista *Journal of the American Medical Association* de nuevas evidencias por parte de la Women Health Initiative sobre su asociación con el cáncer de mama, se produjo un gran debate⁴⁷. Pese a las evidencias, en España se tendió a mantener la indicación en un nutrido grupo de mujeres, entre las que se incluyen a mujeres con menopausia precoz, sintomatología climática (síndrome neurovegetativo, atrofia urogenital), menopausia reciente y con alto riesgo de osteoporosis, incluyendo a mujeres que por su propia decisión elijan el THS como opción terapéutica, con el añadido de que tengan un conocimiento adecuado de los riesgos y beneficios⁴⁸. Por fortuna, ha descendido el uso de THS en mujeres mayores de 40 años durante el período 2001-2014, de un 7,19% (intervalo de confianza [IC] 95% 6,97-7,40) en 2001 a 0,21% (IC 95% 0,20-0,22) en 2014, según la Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria, como también ha sucedido en el ámbito internacional⁴⁹.

Respecto a la flibanserina, fármaco desarrollado inicialmente como un antidepresivo, no logró mostrar una eficacia adecuada. En la fase II de los ensayos con este tipo de pacientes, ante la pregunta ¿Cómo es de fuerte su deseo sexual?, este fármaco mostró ser más eficaz que el placebo en términos de respuestas de los participantes del estudio, por lo que se planteó su posible utilidad como potenciador del deseo sexual femenino.

Durante la revisión que en 2013 realizó la FDA, flibanserina planteaba diversos problemas de seguridad, incluyendo riesgo de hipotensión, síncope y somnolencia, así como efectos adversos cuando se toma con inhibidores del alcohol o del CYP3A4, tales como los anticonceptivos orales o fluconazol. Considerando estas preocupaciones, así como una eficacia modesta en general, la FDA rechazó la aplicación del producto y recomendó estudios de seguridad adicionales.

Bibliografía

1. Ayanian IZ, Epstein AM. Differences in the Use of Procedures Between Women and Men Hospitalized for Coronary Heart Disease. *N Engl J Med.* 1991;325:221-5.
2. Lenhart SH. Gender discrimination: A health and career development problem for women physicians. *J Am Med Women Assoc.* 1993;48(5):155-9.
3. Westergaard D, Moseley P, Karuna F, Serup H, Baldi P, Brunak S. Population-wide analysis of differences in disease progression patterns in men and women. *Nat Commun.* 2019;10(1):666.
4. Jovani V, Blasco-Blasco M, Pascual E, Ruiz-Cantero MT. Challenges to conquer from the gender perspective in medicine: The case of spondyloarthritis. *PLoS ONE.* 2018;13(10):e0205751.
5. Ruiz-Cantero MT, Verdú-Delgado M. Sesgo de género en el esfuerzo terapéutico. *Gac Sanit.* 2004;18(Supl 1):118-25.
6. Hartigan P. The importance of gender in defining and improving quality of care: some conceptual issues. *Health Policy Plan.* 2001;16(Suppl 1):7-12.
7. Malterud K. The (gendered) construction of diagnosis interpretation of medical signs in women patients. En: *Women, Medicine, Ethics and the Law.* London (UK): Routledge; 2018.
8. Samulowitz A, Gremyr I, Eriksson E, Hensing G. "Brave Men" and "Emotional Women": A Theory-Guided Literature review on gender bias in health care and gendered norms towards patients with chronic pain. *Pain Res Manag.* 2018;3:1-14. DOI: 10.1155/2018/6358624

En 2015, el comité consultivo de la FDA, tras revisar la eficacia y seguridad del flibanserina, votó 18-6 a favor de aprobar, siempre que se consideraran los riesgos, una nueva entidad molecular para el tratamiento del trastorno del deseo sexual hipoactivo en mujeres premenopáusicas. Hay que considerar que ésta fue la segunda reunión de la comisión en relación con un producto que en dos ocasiones había sido rechazado por la FDA debido a un perfil desfavorable de riesgo-beneficio. También que la industria patrocinadora no proporcionó nuevos datos de eficacia, aunque sí sobre la seguridad, incluyendo un estudio que sugiere la ausencia de impedimentos para la conducción, una comparación de perfil de efectos adversos del producto con la de otros productos comercializados, y un análisis de los efectos potenciadores del alcohol sobre los eventos adversos. Lo sorprendente es que el estudio de interacción del alcohol se llevó a cabo en una muestra de 25 voluntarios sanos, donde solo dos de ellos eran mujeres⁵⁰, por lo que, como se ha mencionado, se podría etiquetar de "mala ciencia".

Por otro lado, en 2016 se suspendió un estudio de un anticonceptivo para hombres altamente eficaz por sus efectos secundarios⁵¹. Se trata, por tanto, con distinta "vara de medir" respecto a los casos anteriores; pues mientras que con este fármaco se detectó depresión y otros trastornos del estado de ánimo en un escaso número de sujetos, los anticonceptivos orales en las mujeres producen depresión en un volumen elevado de las mismas y siguen comercializados.

Conclusiones

Los sesgos de género en la atención sanitaria, sin duda se relacionan con el proceso de enseñanza-aprendizaje durante la formación universitaria, y éstos se derivan de una generación de conocimiento sesgado. Sin embargo, cuesta aceptar que con todas las publicaciones existentes al respecto sigan produciéndose sesgos de género, por ejemplo, en el caso del infarto agudo de miocardio. Una potencial explicación en auge es que la existencia de diferencias por sexo en la forma en la que las enfermedades aparecen (con independencia de cómo mujeres y hombres informan sobre su malestar), puede estar condicionando el retraso y los errores diagnósticos, como se ha argumentado últimamente para el sesgo de género en el infarto⁵², y para el caso de la espondiloartritis⁴. Los retos ligados a los sesgos de género relacionados con la terapia farmacéutica son múltiples y desde su origen. Con la realización de ensayos clínicos sin duda la industria farmacéutica contribuye a la mejora de los procesos patológicos, pero es preciso que en esta generación de conocimiento sobre nuevos fármacos realicen investigaciones incluyendo a una muestra adecuada de mujeres tanto como de hombres, representativa de la población potencialmente consumidora⁵³. Más allá del consumo de fármacos y la responsabilidad de quienes los consumen, se ha de pensar en quienes los prescriben; así que es importante indagar en el potencial sesgo de género en perjuicio de las mujeres en el tratamiento de problemas de salud que pueden ser padecidos por ambos sexos.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

9. Ussher JM. Are we medicalizing women's misery? A Critical review of women's higher rates of reported depression. *Fem Psychol.* 2010;20(1):9-35.
10. Muijsan ML, Salvetti M, Rosei CA, Paini A. Gender Differences in Antihypertensive Treatment: Myths or Legends? *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016;23:105-13.
11. Ballo P, Balzi D, Barchielli A, Turco L, Franconi F, Zuppiroli A. Gender differences in statin prescription rates, adequacy of dosing, and association of statin therapy with outcome after heart failure hospitalization: a retrospective analysis in a community setting. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(3):311-9. DOI: 10.1007/s00228-015-1980-2
12. Chilet-Rosell E, Ruiz-Cantero M, Fernández Sáez J, Álvarez-Dardet C. Inequality in analgesic prescription in Spain. A gender development issue. *Gac Sanit.* 2013;27:135-42.
13. Lipton S, Deodhar A. The new ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis. *Int J Clin Rheumatol.* 2012;7:675-82.
14. Polley HF, Slocumb CH. Rheumatoid spondylitis; a study of 1,035 cases. *Ann Rheum Dis.* 1947;6(2):95-8.
15. Baumberger H, Khan M. Gradual progressive change to equal prevalence of ankylosing spondylitis among males and females in Switzerland: data from the Swiss Ankylosing Spondylitis Society (SVMB) [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:929.
16. Tournadre A, Pereira B, Lhoste A, Dubost JJ, Ristori JM, Claudepierre P, et al. Differences between women and men with recent-onset axial spondyloarthritis: results from a prospective multicentre French cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(9):1482-9. DOI: 10.1002/acr.22001
17. European Medicines Agency. Ficha técnica de infliximab (Remicade®) [Internet] [consultado 15/12/2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/remicade>
18. Gratacós J, Díaz del Campo Fontecha P, Fernández-Carballido C, Juanola Roura X, Linares Ferrando LF, de Miguel Mendieta E, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en espondiloartritis axial. *Reumatol Clin.* 2018;14:320-33.
19. Maas F, Arends S, Brouwer E, Essers I, van der Veer E, Efde M, et al. Reduction in Spinal Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis Patients Receiving Prolonged Treatment With Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(7):1011-9. DOI: 10.1002/acr.23097
20. Kotsis K, Voulgari PV, Drosos AA, Carvalho AF, Hyphantis T. Health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a comprehensive review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014;14:857-72.
21. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Tarp U, Manilo N, Loft AG, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1149-55. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201933
22. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47:343-50.
23. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S, Nowik M, Peluso G, Massara A, et al. Body weight, gender and response to TNF-alpha blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(5):875-81. DOI: 10.1093/rheumatology/ket433
24. Di Lernia V, Ricci C, Lallas A, Ficarelli E. Clinical predictors of non-response to any tumor necrosis factor (TNF) blockers: a retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 2014;25:73-4.
25. Jovani V, Blasco-Blasco M, Ruiz-Cantero MT, Pascual E. Understanding how the diagnostic delay of spondyloarthritis differs between women and men: a systematic review and meta-analysis. *J Rheumatol.* 2017;44(2):174-83. DOI: 10.3899/jrheum.160825
26. Menegatti S, Bianchi E, Rogge L. Anti-TNF Therapy in Spondyloarthritis and Related Diseases, Impact on the Immune System and Prediction of Treatment Responses. *Front Immunol.* 2019;10:382. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00382
27. Wendling D. New targeted therapies in spondyloarthritis: what are the limits? *Immunotherapy.* 2019;11(7):557-60. DOI: 10.2217/imt-2019-0007
28. Blasco-Blasco M, Castrejón I, Ruiz-Cantero MT, Jovani V, Pascual E, Block J, et al. Higher likelihood of anti-TNF prescription in men vs women with ankylosing spondylitis despite similar disease burden: results from routine care at two academic rheumatology centres of USA and Spain. Abstract. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(Supl 2):1307.
29. Pisanu C, Franconi F, Gessa GL, Mameli S, Pisanu GM, Campesi I, et al. Sex differences in the response to opioids for pain relief: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2019;148:104447. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104447
30. Rainville JR, Hodes GE. Inflaming sex differences in mood disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2019;44(1):184-99. DOI: 10.1038/s41386-018-0124-7
31. Ratnu VS, Emami MR, Bredy TW. Genetic and epigenetic factors underlying sex differences in the regulation of gene expression in the brain. *J Neurosci Res.* 2017;95(1-2):301-10. DOI: 10.1002/jnr.23886
32. Planelles B, Margarit C, Inda MD, Ballester P, Muriel J, Barrachina J, et al. Gender based differences, pharmacogenetics and adverse events in chronic pain management. *Pharmacogenomics J.* 2020;20(2):320-8. DOI: 10.1038/s41397-019-0118-9
33. Smyth KA. Do enough women and minorities take part in drug studies for neurologic diseases? *Neurology.* 2011;76(4):e16-7. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820a0d90
34. Bergiannaki JD, Kostaras P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of psychotropic medications: Differences between sexes. *Psychiatriki.* 2016;27(2):118-26.
35. D'Incau P, Lapeyre-Mestre M, Carvajal A, Donati M, Salado I, Rodriguez L, et al. No differences between men and women in adverse drug reactions related to psychotropic drugs: a survey from France, Italy and Spain. *Fundam Clin Pharmacol.* 2014;28(3):342-8. DOI: 10.1111/fcp.12032
36. Holm L, Ekman E, Jorsäter Blomgren K. Influence of age, sex and seriousness on reporting of adverse drug reactions in Sweden. *Pharmacoeconom Drug Saf.* 2017;26(3):335-43. DOI: 10.1002/pds.4155
37. Arenere M, Cilveti-Sánchez U, Idoipio A, Izuel-Rami M, Navarro H, Palomo P. Influencia del género en investigación clínica. *Farm Hosp.* 2004;28(6):445-53.
38. De Vries ST, Denig P, Ekhart C, Burgers JS, Kleefstra N, Mol PGM, et al. Sex differences in adverse drug reactions reported to the National Pharmacovigilance Centre in the Netherlands: An explorative observational study. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(7):1507-15. DOI: 10.1111/bcp.13923
39. Santos-Casado M, García-Avello A. Systematic Review of Gender Bias in the Clinical Trials of New Long-Acting Antipsychotic Drugs. *J Clin Psychopharmacol.* 2019;39(3):264-72. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001041
40. Daponte A, Bolívar J, García MM (editores). Las desigualdades sociales en salud. Nueva Salud Pública 3. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública. Consejería de Salud. Junta de Andalucía; 2008.
41. Food and Drug Administration. Guideline for the study and evaluation of gender differences in the clinical evaluation drugs. Dpt. of Health and Human Services Food and Drug Administration. Fed Reg. 1993;58:39409-11.
42. Ruiz Cantero MT, Pardo MA. European Medicines Agency policies for clinical trials leave women unprotected. *J Epidemiol Community Health.* 2006;60(11):911-3.
43. Ruiz-Cantero MT, Vives-Cases C, Artazcoz L, Delgado A, García Calvente MM, Miqueo C, et al. A framework to analyse gender bias in epidemiological research. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61(Suppl 2):ii46-53. DOI: 10.1136/jech.2007.062034
44. Chilet-Rosell E, Ruiz-Cantero MT, Horga JF. Women's health and gender-based clinical trials on etoricoxib: methodological gender bias. *J Public Health (Oxf).* 2009;31(3):434-45. DOI: 10.1093/pubmed/udp024
45. Chilet-Rosell E, Ruiz-Cantero MT, Pardo MA. Gender Analysis of Moxifloxacin Clinical Trials. *J Women's Health.* 2013;23:1-28.
46. Krieger N, Löwy I, Aronowitz R, Bigby J, Dickersin K, Garner E, et al. Hormone replacement therapy, cancer, controversies, and women's health: historical, epidemiological, biological, clinical, and advocacy perspectives. *J Epidemiol Community Health.* 2005;59(9):740-8.
47. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA.* 2002;288(3):321-33.
48. Palacios S, Calaf J, Cano A, Parrilla JJ; Asociación Española para el Estudio de la Menopausia. WHI Study on the attention of menopause in Spain: significance of its Results. *Med Clin (Barc).* 2003;120:46-7.
49. Baladé Martínez L, Montero Corominas D, Macías Saint-Gerons D. Uso del tratamiento hormonal sustitutivo en España: tendencias en el período 2000-2014. *Med Clin (Barc).* 2016;147:287-92.
50. Gellad WF, Flynn KE, Alexander GC. Evaluation of Flibanserin Science and Advocacy at the FDA. *JAMA.* 2015;314(9):869-70. DOI: 10.1001/jama.2015.8405
51. Behre HM, Zitzmann M, Anderson RA, Handelsman DJ, Lestari SW, McLachlan RJ, et al. Efficacy and Safety of an Injectable Combination Hormonal Contraceptive for Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4779-88. DOI: 10.1210/je.2016-141
52. Bugiardini R, Ricci B, Cenko E, Vasiljevic Z, Kedev S, Davidovic G, et al. Delayed care and mortality among women and men with myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(8):e005968. DOI: 10.1161/JAHA.117.005968
53. Chilet Rosell E, Ruiz Cantero MT. Mujeres y ensayos clínicos. Colección Liliith joven. Alicante: Centro de Estudios sobre la Mujer, Universidad de Alicante; 2009.