

1 Febrero, 2025

Durante décadas las mujeres han sido excluidas de los estudios, lo que ha generado un gran desconocimiento sobre el impacto de los medicamentos. Sí se sabe que sufren más efectos adversos y problemas de eficacia. Expertas médicas y farmacéuticas abordan la importancia de mejorar, todavía hoy, la participación femenina en la investigación, y señalan los efectos de esta deuda histórica

TEXTO NAIARA BROCAL ILUSTRACIONES GABRIEL SANZ

# LA FALTA DE MUJERES EN LOS ENSAYOS, UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

CUANDO UNA MUJER TOMA UN medicamento, hay muchas probabilidades de que la dosis, la seguridad y la eficacia hayan sido determinadas según estudios que se han realizado mayoritariamente en hombres. Durante décadas la investigación clínica ha marginado a las mujeres de los ensayos, lo que ha generado un vacío de conocimiento sobre cómo los fármacos actúan en el organismo femenino.

Las consecuencias de esta brecha van más allá de la falta de datos. Las mujeres pueden sufrir más efectos adversos, presentar más problemas de eficacia o tener menos información en general sobre cómo les afectan los medicamentos. Seis expertas analizan

cuál es la magnitud del problema: Gemma Parramon, portavoz de la Sociedad Española de Psiquiatría y Salud Mental; Ana González-Pinto, directora científica del Área de Salud Mental del Cíber (Cibersam); Leticia Fernández Friera, miembro del comité científico del proyecto Mujer y Corazón de la Sociedad Española de Cardiología; Antonia Agustí, presidenta de la Sociedad Española de Farmacología Clínica; Estela Moreno, secretaria del Grupo de Farmacia Oncológica (Gedeo) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, y Raquel Varas, responsable de Campañas Sanitarias del Consejo de Colegios de Farmacéuticos.

Desde mediados del siglo

XX las mujeres fueron sistemáticamente excluidas de los ensayos clínicos. Ana González-Pinto (Cibersam) explica que las razones son diversas, pero una principal fue el deseo de evitar riesgos fetales en el caso de que las participantes quedaran embarazadas, lo que dejó a las mujeres en una clara situación de desventaja en cuanto a los avances médicos: "Nos pusieron en una posición de inferioridad en términos de salud", afirma.

El año 1977 fue un punto de inflexión. La crisis de la talidomida, el fármaco para las náuseas que provocó malformaciones congénitas en miles de bebés, llevó a la agencia reguladora estadounidense FDA a recomendar que las mujeres en

edad fértil no participaran en los ensayos. "Esta medida, aunque bien intencionada, derivó en su exclusión generalizada de la investigación médica durante décadas", lamenta la psiquiatra Gemma Parramon.

"MEDICINA BIKINI". Pero no solo se trató de proteger a la descendencia. Parramon señala que predominaba una visión reduccionista de las diferencias biológicas entre sexos, conocida como "medicina bikini", según la cual las únicas diferencias entre hombres y mujeres residen en sus aparatos reproductores. Esta concepción errónea contribuyó a que no se considerara necesaria la presencia de mujeres en los estudios.

Otro factor clave fue la percepción de que los ciclos hormonales femeninos podrían interferir con los resultados de los estudios, lo que añadiría complejidad y elevaría los costos de la investigación. "Aunque este argumento es científicamente cuestionable, reforzó la exclusión de las mujeres en los ensayos durante años", revela Parramon.

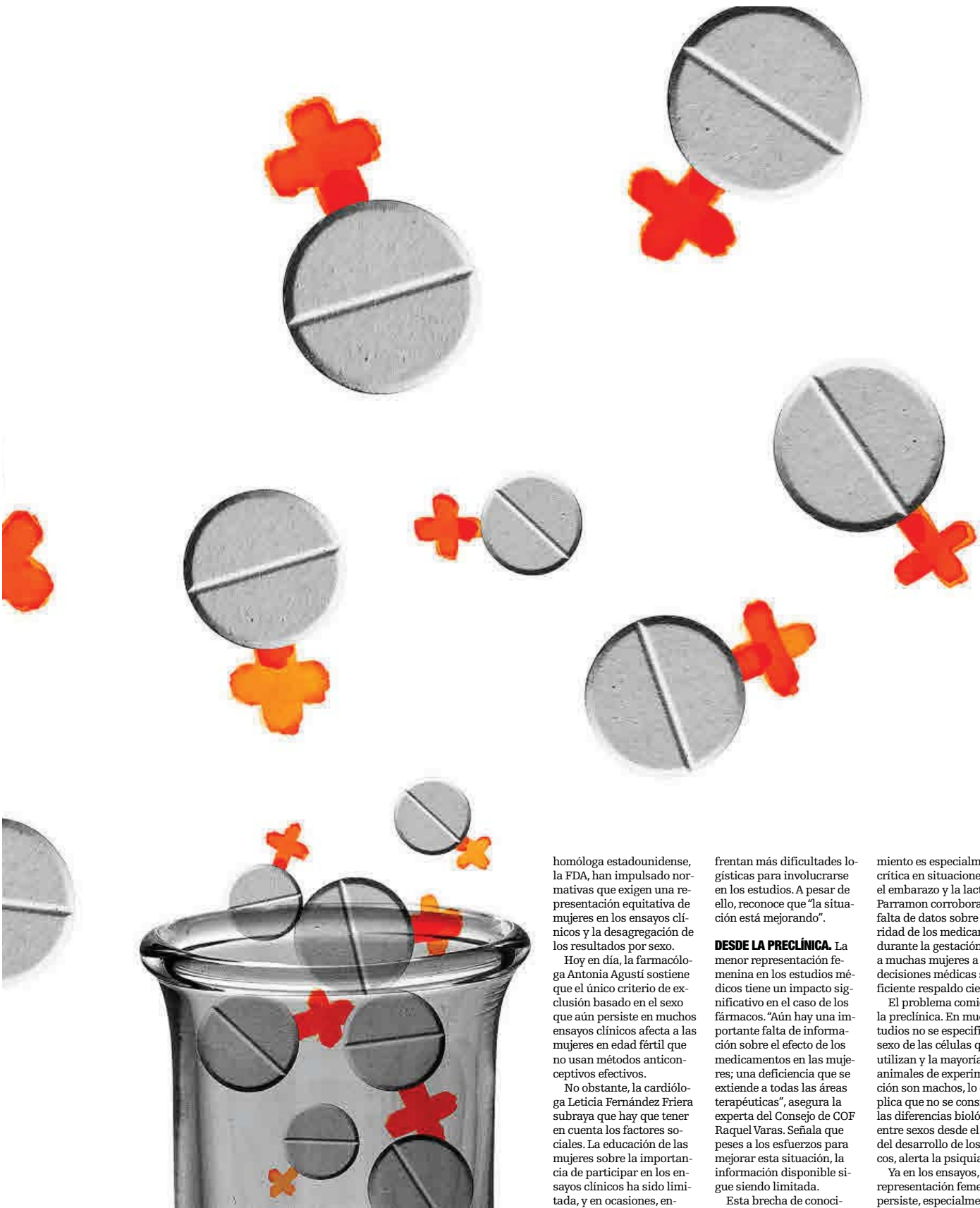
Como consecuencia, los hombres fueron considerados la norma en la investigación médica, extrapolando los resultados obtenidos en ellos al otro 50% de la población, sin tener en cuenta las diferencias biológicas entre sexos.

Fue necesario esperar hasta la década de 1990 para que los reguladores

comenzaran a promover una participación más equitativa de las mujeres en la investigación clínica. En 1993, Estados Unidos aprobó una ley que obligaba a incluir mujeres en los estudios financiados con fondos federales. En Europa, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emitió en 1997 directrices orientadas a fomentar la inclusión femenina en los ensayos clínicos.

Sin embargo, como advierte Parramon, no fue hasta principios de los 2000 para que estas medidas se implementaran de manera más rigurosa. Desde entonces, tanto la EMA como su





homóloga estadounidense, la FDA, han impulsado normativas que exigen una representación equitativa de mujeres en los ensayos clínicos y la desagregación de los resultados por sexo.

Hoy en día, la farmacóloga Antonia Agustí sostiene que el único criterio de exclusión basado en el sexo que aún persiste en muchos ensayos clínicos afecta a las mujeres en edad fértil que no usan métodos anticonceptivos efectivos.

No obstante, la cardióloga Leticia Fernández Frieria subraya que hay que tener en cuenta los factores sociales. La educación de las mujeres sobre la importancia de participar en los ensayos clínicos ha sido limitada, y en ocasiones, en-

frentan más dificultades logísticas para involucrarse en los estudios. A pesar de ello, reconoce que "la situación está mejorando".

**DESDE LA PRECLÍNICA.** La menor representación femenina en los estudios médicos tiene un impacto significativo en el caso de los fármacos. "Aún hay una importante falta de información sobre el efecto de los medicamentos en las mujeres; una deficiencia que se extiende a todas las áreas terapéuticas", asegura la experta del Consejo de COF Raquel Varas. Señala que pesa a los esfuerzos para mejorar esta situación, la información disponible sigue siendo limitada.

Esta brecha de conoci-

miento es especialmente crítica en situaciones como el embarazo y la lactancia. Parramon corrobora que la falta de datos sobre la seguridad de los medicamentos durante la gestación "obliga a muchas mujeres a tomar decisiones médicas sin suficiente respaldo científico".

El problema comienza en la preclínica. En muchos estudios no se especifica el sexo de las células que se utilizan y la mayoría de los animales de experimentación son machos, lo que implica que no se consideran las diferencias biológicas entre sexos desde el inicio del desarrollo de los fármacos, alerta la psiquiatra.

Ya en los ensayos, la subrepresentación femenina persiste, especialmen- ♦♦♦



## REACCIÓN A TODOS LOS NIVELES

Han pasado más de 30 años desde que las agencias estadounidense y europea comenzaron a introducir medidas para mejorar la participación de las mujeres en la investigación médica. En los últimos años, reguladores, gobiernos e investigadores han intensificado esfuerzos para lograr una representación equitativa de mujeres en los ensayos clínicos.

La EMA ha apoyado proyectos, como GenderBasic y EUGenMed, que integran el análisis de sexo y género en la investigación biomédica, resalta la farmacéutica hospitalaria Estela Moreno.

En oncología, la sociedad europea ESMO y la española SEOM promueven iniciativas para abordar las diferencias de sexo y género en la investigación oncológica. En cardiovascular, Leticia Fernández Frieria destaca el trabajo realizado por la Sociedad Española de Cardiología, que ha lanzado iniciativas como el proyecto Mujer y Corazón, para fomentar la participación femenina en los estudios y sensibilizar a profesionales y población general.

Una de las iniciativas más relevantes puestas en marcha en España, a juicio de la psiquiatra Gemma Parramon, es la Red de Científicas, Académicas y Profesionales de la Salud (Red CAPS), que agrupa a mujeres profesionales del sector y promueve estudios con enfoque de género. También destaca la Sociedad Catalana de Salud con Perspectiva de Sexo y Género.

Otros movimientos relevantes son la Comunidad de Práctica Hipatia, una iniciativa colaborativa en Cataluña que agrupa centros de investigación; los principios DORA, promovidos por la Sociedad Americana de Biología Celular en 2012; y las guías SAGER, de la Red Europea de Editores de Revistas Científicas.

La farmacóloga Antonia Agustí señala que el Ministerio de Sanidad ha comenzado a incluir en sus convocatorias públicas de proyectos de investigación la perspectiva de género. Esto implica que los investigadores deben especificar si sus proyectos incluyen a las mujeres, en qué medida y si se esperan resultados distintos según el sexo.

La industria farmacéutica, por su parte, comienza a mostrar "una creciente sensibilidad al respecto", observa Raquel Varas, del Consejo de Colegios de Farmacéuticos: "Se están dando pasos en el buen sentido: aunque aún queda mucho por hacer, ya se han iniciado investigaciones de desarrollo de medicamentos que son conscientes de las diferencias por sexo".

te en las fases I y II, donde la participación de mujeres es solo del 30%. La farmacéutica hospitalaria Estela Moreno indica que aunque no hay una exclusión sistemática de las mujeres en las fases II y III, continúan estando subrepresentadas.

**DESGLOSE DE RESULTADOS SEGÚN EL SEXO.** Otro problema adicional es que muchos ensayos clínicos no desagregan los datos por sexo y género, lo que complica aún más el análisis de las diferencias en la respuesta a los tratamientos. "Aunque se han comenzado a publicar, todavía no es una práctica estándar. Por ejemplo, en el caso de la oncología, solo un pequeño porcentaje de los ensayos analiza las diferencias por sexo, a pesar de que se sabe que existen variaciones significativas en la eficacia y seguridad de los tratamientos", expone Moreno.

La farmacéutica hospitalaria comprende que hacer pública la información desglosada por sexo debería ser una práctica habitual, ya que permitiría ajustar las dosis y personalizar estrategias terapéuticas y mejorar así la seguridad y eficacia de los tratamientos.

"Desagregar no significa solo informar cuántas mujeres y cuántos hombres han participado en un estudio, sino analizar los datos por separado, según sexo y género", matiza Parramon. Apunta que si se revisan los estudios de los últimos fármacos lanzados al mercado, en muchos casos los datos no están desglosados de manera adecuada.

La falta de estos datos también perjudica a los hombres. Un medicamento que presenta problemas de seguridad en mujeres puede ser retirado del mercado, a pesar de ser eficaz y seguro en hombres. De la misma manera, un fármaco que no demuestra suficiente eficacia en hombres puede no llegar a comercializarse, aunque pueda ser seguro y efectivo en mujeres.

En cardiología la práctica de desglosar los resultados por sexo es más habitual, reconoce Fernández Frieria, "porque a menudo los resultados científicos pueden variar y su interpretación puede ser distinta. De hecho, los puntos de corte para considerar determinados factores de riesgo pueden cambiar".

## LA FALTA DE REPRESENTACIÓN FEMENINA EN LOS ESTUDIOS COMIENZA EN LA INVESTIGACIÓN CON CÉLULAS Y ANIMALES

**AUNQUE SE EMPIEZAN A PUBLICAR DATOS DE ESTUDIOS DESGLOSADOS POR SEXO, TODAVÍA NO ES UNA PRÁCTICA ESTÁNDAR**

**EL ÚNICO CRITERIO DE EXCLUSIÓN VIGENTE AFECTA A MUJERES EN EDAD FÉRTIL QUE NO USAN ANTICONCEPTIVOS EFICACES**

**EL DESCONOCIMIENTO DE LA SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS EN EL EMBARAZO OBLIGA A TOMAR DECISIONES SIN RESPALDO CIENTÍFICO**



Aun así, todavía queda un largo camino por recorrer en medicina cardiovascular, "ya que en muchos ensayos los resultados de los fármacos se expresan en términos generales, sin considerar estas diferencias".

El sexo es un modificador importante de la fisiología y la enfermedad a través de regulaciones genéticas, epigenéticas y hormonales, explica Varas. A su vez, variables como la actividad hormonal, el peso y la distribución de la grasa corporal influyen en la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos, en su biodisponibilidad y resultados terapéuticos.

La experta del Consejo resalta que después de ajustar según el tamaño corporal y la edad, la tasa de filtración glomerular en mujeres respecto a los hombres es un 10% inferior. Esta diferencia relacionada con el aclaramiento renal se ve amplificada por las variaciones en la actividad de las enzimas hepáticas metabolizadoras: las mujeres tienen una actividad disminuida de CYP1A2, CYP2E1 y UGT, y una actividad intensificada de CYP2A6, CYP2B6 y CYP3A4.

Asimismo, la mayor proporción de grasa corporal provoca que, por lo general, tengan una mayor exposición sistémica a los fármacos cuando reciben las mismas dosis que los hombres.

**EL FACTOR HORMONAL, OLVIDADO.** Uno de los principales vacíos en la investigación farmacológica es el impacto de las hormonas. Las variaciones en los niveles de estrógenos y progesterona durante el ciclo menstrual, y los cambios como el embarazo, la menopausia y el uso de anticonceptivos pueden modificar la absorción, distribución y eliminación de los medicamentos, afectando a su eficacia y seguridad. Sin embargo, los ensayos clínicos rara vez analizan cómo los cambios hormonales influyen en la respuesta a los fármacos. Durante el embarazo, los cambios fisiológicos, como el aumento del volumen sanguíneo, pueden modificar también el metabolismo de los medicamentos. Parramon destaca que, aunque existe evidencia de estas diferencias en el caso de los psicofármacos, echa en falta investigación que aborde cuestiones clave, como el impacto de la menopausia en la farmacocinética y la farmacodiná-

mica de estos medicamentos. González-Pinto añade: "Las mujeres responden de manera diferente a muchos psicofármacos, pero los datos siguen siendo limitados". Un ejemplo claro es que las mujeres premenopáusicas suelen responder mejor a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), mientras que los hombres tienden a tener una mejor respuesta a los antidepresivos tricíclicos.

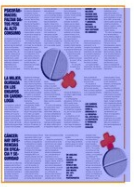
Las expertas hablan de un desconocimiento generalizado del impacto de los medicamentos en las mujeres. Se ha constatado que experimentan más efectos adversos, pero debido a la falta de publicación de datos desglosados por sexo, estos riesgos a menudo pasan desapercibidos.

**MEDICAMENTOS QUE FUNCIONAN DIFERENTE.** Si bien, ya pueden encontrarse muchos medicamentos que se sabe que tienen una efectividad o perfil de efectos adversos diferente. Varas señala que este listado incluye antihipertensivos bloqueadores de los canales de calcio, antibióticos, aspirina, antihistamínicos, beta-bloqueantes, metotrexato, tiazidas, gabapentina, IECA, estatinas, digoxina, opiáceos y benzodiazepinas, así como hierro y antipsicóticos.

La falta de datos en mujeres en enfermedades concretas tampoco tiene que ver con su prevalencia. Entre las áreas con menor representación femenina y mayor necesidad de estudios en mujeres están las enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión y los infartos, la oncología y las enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer y la esclerosis múltiple, expone la portavoz de la SEFH. Paradójicamente, continúa Moreno, ambas enfermedades afectan en mayor proporción a las mujeres, pero no están suficientemente representadas en los ensayos clínicos.

Asimismo las mujeres tienen una mayor predisposición a enfermedades autoinmunes, pero no se investigan adecuadamente tratamientos específicos para ellas. En el ámbito de la salud mental, las mujeres sufren mayores tasas de depresión, pero el desarrollo de fármacos se ha basado históricamente en modelos masculinos, lo que podría afectar a la eficacia de los antidepresivos en mujeres.





## PSICOFÁRMACOS: FALTAN DATOS PESE AL ALTO CONSUMO

La infrarrepresentación de las mujeres en los ensayos clínicos en psiquiatría ha generado lagunas significativas en el conocimiento sobre los medicamentos. Ana González-Pinto, del Cibersam, señala que las mujeres consumen más psicofármacos y suelen recibir más tratamientos con polifarmacia, aunque la disponibilidad de la evidencia sea menor. Pese a que las mujeres

reciben más diagnósticos de trastornos depresivos y de ansiedad, muchos estudios se han llevado a cabo principalmente en hombres. Gemma Parramon, de la Sociedad Española de Psiquiatría y Salud Mental (Sepsm), subraya la preocupación por la falta de datos en TDAH en mujeres adultas, ya que la mayoría de los ensayos se han llevado a cabo en hombres jóvenes y niños.

En el trastorno bipolar, enfermedad más frecuente en la mujer, hay una falta de investigación sobre el impacto de los cambios hormonales en la respuesta a los tratamientos. En la esquizofrenia, aunque se sabe que los antipsicóticos pueden causar más aumento de peso y alteraciones hormonales en la población femenina, estos efectos

no se han estudiado adecuadamente. Las diferencias biológicas, como el porcentaje de grasa corporal, el menor índice de masa corporal y la menor tasa de aclaramiento hepático, influyen en la respuesta a los psicofármacos. Las fluctuaciones hormonales, como las del ciclo menstrual o la menopausia, también afectan a la respuesta. González-Pinto explica que los estrógenos protegen a la mujer durante su vida fértil, por lo que pueden requerir dosis

menores, pero esto cambia tras la menopausia. Además, el periparto es un momento "de alta vulnerabilidad para la mujer".

Ante síntomas de igual gravedad, los estudios sugieren que las mujeres premenopáusicas responden mejor a los ISRS, y los hombres tienen mejores resultados con los antidepressivos tricíclicos. En el caso de los antipsicóticos, las mujeres tienen a responder mejor que los hombres, que son más sensibles al efecto placebo. Por este motivo, "aumentar la participación femenina en

los ensayos clínicos de antipsicóticos podría reducir el efecto placebo en el grupo de control", afirma Parramon.

Por otra parte, la experta de la Sepsm

## AUNQUE LAS MUJERES RECIBEN MÁS DIAGNÓSTICOS DE DEPRESIÓN Y ANSIEDAD, MUCHOS ESTUDIOS SE HAN CENTRADO EN HOMBRES

advierte de que existe una brecha preocupante en la prescripción con la clozapina y los antipsicóticos de depósito. "Ambos tratamientos han demostrado aumentar la esperanza de vida en personas con esquizofrenia, pero se prescriben con menor frecuencia a mujeres".

Las mujeres también experimentan más efectos secundarios, como aumento

de peso y alteraciones metabólicas con los antipsicóticos atípicos, y disfunción sexual y síntomas gastrointestinales en el caso de los ISRS. Las benzodiazepinas pueden causar más problemas de sedación, deterioro cognitivo y caídas, especialmente en las mujeres mayores.

Por último, las diferencias en la farmacocinética y farmacodinámica obligan a ajustar las dosis de ciertos medicamentos en mujeres. Fármacos como las benzodiazepinas y algunos antipsicóticos requieren dosis más bajas para evitar efectos adversos. Además, el uso de anticonceptivos u otros tratamientos hormonales puede alterar la metabolización de los psicofármacos, lo que refuerza la necesidad de personalizar las dosis de los tratamientos.

## LA MUJER, OLVIDADA EN LOS ENSAYOS EN CARDIOLOGÍA

La investigación cardiovascular ha estado históricamente focalizada en problemas de salud de hombres, por lo que los protocolos de los estudios limitaban la inclusión de mujeres. Leticia Fernández Frieri, miembro del Comité Científico del proyecto Mujer y Corazón de la Sociedad

Española de Cardiología (SEC), destaca que esto se debe a la falta de sensibilización sobre la importancia de la participación femenina en la investigación. Menos del 30% de los estudios cardiovasculares se realizan en mujeres, lo que genera lagunas en el conocimiento sobre su respuesta a los tratamientos.

Medicamentos como anticoagulantes, betabloqueantes, estatinas, digoxina y diuréticos suelen requerir más ajuste de dosis en la mujer. Las mujeres presentan diferencias en la farmacocinética y farmacodinámica que afectan la eficacia y seguridad de los fármacos. Por ejemplo, los betabloqueantes pueden

reducir más la frecuencia cardiaca y la presión arterial debido a la menor función renal y hepática, lo que lleva a mayores concentraciones plasmáticas y a más efectos adversos como bradicardia, fatiga, insomnio y aumento de peso.

En cuanto a las estatinas, las mujeres tienen mayor riesgo de miopatía y rabdomiólisis, además de una mayor probabilidad de desarrollar diabetes tipo 2 tras la menopausia.

También requieren dosis más bajas de anticoagulantes debido a diferencias en el metabolismo hepático y el

volumen de distribución, lo que obliga a vigilar el riesgo de sangrado.

Los antiagregantes plaquetarios, los IECA y los ARA II pueden causar efectos adversos como sangrados gastrointestinales, hematomas y angioedema, que son más comunes en mujeres.

Los diuréticos, por otro lado, pueden provocar hiponatremia, hipocalcemia, hipotensión ortostática y mayor riesgo de osteoporosis, por la mayor susceptibili-

dad a la pérdida de electrolitos y diferencias en la función renal.

Por otra parte, la cardióloga advierte de que las hormonas sexuales tienen un impacto significativo en la respuesta femenina a los medicamentos

cardiovasculares. Fluctuaciones hormonales durante el ciclo menstrual, el embarazo y la menopausia pueden modificar la respuesta a los fármacos.

Los estrógenos afectan el metabolismo de ciertos medicamentos al aumentar la expresión de proteínas transportadoras en el hígado, modulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que puede alterar la respuesta a los IECA y los diuréticos, y tienen efectos vasodilatadores, que influyen en la respuesta a antihipertensivos. La progesterona, por su parte, puede alterar la farmacocinética de los diuréticos y tiene efectos depresores en el miocardio.

## LOS CAMBIOS HORMONALES, COMO EL EMBARAZO O LA MENOPAUSIA, AFECTAN A LA RESPUESTA A FÁRMACOS PARA EL CORAZÓN

## CÁNCER: HAY DIFERENCIAS EN EFICACIA Y SEGURIDAD

Durante años las diferencias biológicas entre hombres y mujeres, lo que ha afectado la comprensión sobre cómo los tratamientos impactan a las mujeres. Aunque el cáncer afecta a ambos sexos, la participación

femenina en ensayos clínicos sigue siendo inferior, lo que limita el conocimiento sobre la eficacia y la seguridad de los tratamientos en mujeres.

Estela Moreno, secretaria del Grupo de Farmacia Oncológica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), ha impedido entender cómo los fármacos funcionan en las mujeres, tanto en términos de respuesta terapéutica como de toxicidad. Un análisis de más de 200 ensayos mostró que las mujeres representaban menos del 40% de los participantes, a pesar de que en muchos tipos de cáncer

tienen una prevalencia similar o mayor.

Aunque ha aumentado la conciencia sobre la necesidad de incluir a las mujeres en los ensayos, especialmente con el impulso de las agencias reguladoras, persiste la subrepresentación, particularmente en tratamientos como la inmunoterapia y las terapias dirigidas. Además, la falta de análisis desglosados por sexo limita la interpretación de los resultados, ya que las diferencias en el metabolismo y eliminación de fármacos entre hombres y mujeres están bien documentadas, pero a menudo

no se abordan en los estudios.

Las mujeres pueden tener un mayor riesgo de efectos adversos graves con ciertos tratamientos. Por ejemplo,

## UN ANÁLISIS DE 200 ENSAYOS EN CÁNCER REVELÓ QUE LAS MUJERES SON MENOS DEL 40% DE LOS PARTICIPANTES

presentan mayor toxicidad hematológica con doxorubicina y un mayor riesgo de endocrinopatías y artritis con inhibidores de PD-1. Por su parte, los hombres son más propensos a toxicidad cutánea. La inmunoterapia con inhibidores PD-1/PDL1 muestra menor respuesta en mujeres, y las fluoropirimidinas se eliminan más lentamente en ellas, aumentando el riesgo de toxicidad. Sin embargo, en el cáncer de pulmón, los inhibidores de EGFR parecen ser más efectivos en mujeres.

