

Influencia del género en investigación clínica

M. ARENERE MENDOZA, U. CILVETI-SÁNCHEZ, A. IDOPE TOMÁS, M. IZUEL-RAMI,
H. NAVARRO AZNÁREZ, P. PALOMO PALOMO

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Resumen

Objetivo: Analizar desde la perspectiva de género los ensayos clínicos llevados a cabo en nuestro medio en los tres últimos años.

Material y métodos: Estudio retrospectivo sobre una muestra de 101 ensayos realizados con la participación del servicio de farmacia de un hospital universitario de 1.240 camas.

Fuentes de datos: protocolos e informes-resumen elaborados por el servicio de farmacia, programa informático Gecos®, fichas de seguimiento de ensayos, registro de recepción, dispensación y devolución de muestras e informes anuales.

Resultados: 17 ensayos analizados incluían exclusivamente mujeres, 13 sólo hombres y 71 pacientes de ambos sexos.

En ensayos de participación exclusivamente femenina la patología más estudiada fue cáncer de mama (70,6%), las fases de ensayo más frecuentes la III (47,1%) y la II (41,2%) y los medicamentos más investigados docetaxel (17,7%) y trastuzumab (11,8%).

En ensayos de participación exclusivamente masculina disfunción eréctil fue la patología más estudiada (92,3%), la fase III la más frecuente (76,9%) y tadalafilo (38,5%) y vardenafilo (30,8%) los fármacos más implicados.

En ensayos sin criterios de inclusión según género las patologías más estudiadas fueron cáncer de colon (11,3%) y pulmón (11,3%) e insuficiencia renal (9,9%), la fase más repetida la III (57,7%) y los medicamentos más ensayados interferón alfa 2a, gemcitabina y ribavirina. El porcentaje de participación global fue 62,3% para hombres y 37,7% para mujeres.

Conclusiones: a) la patología más estudiada, sin consideración de género, ha sido el cáncer, en ensayos de mujeres cáncer de mama y disfunción eréctil en los de hombres; b) en los ensayos sin criterios de inclusión según género se observa que la participación de hombres y mujeres está en una relación de 2 a 1; y c) la fase III ha sido la más frecuente en todos los ensayos, destacando la fase II en los de mujeres de acuerdo con las directrices que potencian su inclusión en fases tempranas del ensayo.

Palabras clave: Diferencias por sexo. Ensayos clínicos. Género. Investigación clínica. Prejuicio. Sesgo de género.

Recibido: 27-10-2003
Aceptado: 10-11-2003

Correspondencia: Mercedes Arenere Mendoza. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Pº Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza. Tel.: 976765552. Fax: 976765611. e-mail: marener@terra.es

Summary

Objective: To analyze clinical trials performed in our setting for the past three years from a gender-related standpoint.

Material and methods: A retrospective study of 101 trials in which the pharmacy department of a 1,240-bed university hospital took part.

Data sources: protocols and summary reports by the pharmacy department, Gecos® software program, trial follow-up cards, reception records, sample dispensation and returns, and yearly reports.

Results: 17 trials included women only, 13 trials included men only, and 71 trials included patients of both genders.

In female-only trials the most commonly studied condition was breast cancer (70.6%), the most common phases were phase III (47.1%) and II (41.2%) and the most commonly studied drugs were docetaxel (17.7%) and trastuzumab (11.8%).

In male-only trials the most commonly studied condition was erectile dysfunction (92.3%), the most common phase was phase III (76.9%) and the most commonly studied drugs were tadalafil (38.5%) and vardenafil (30.8%).

In trials without gender-related inclusion criteria the most commonly studied conditions included colon cancer (11.3%), lung cancer (11.3%), and renal failure (9.9%); the most common phase was phase III (57.7%) and the most frequently assayed drugs were interferon alpha-2a, gemcitabine and ribavirin. Overall participation rate was 62.3% for males and 37.7% for females.

Conclusions: a) Regardless of gender, the most commonly studied condition was cancer, with breast cancer being most common in female-only trials and erectile dysfunction in male-only trials; b) male and female participation followed a 2:1 ratio in trials without gender-related inclusion criteria; and c) phase III was most common amongst all trials considered, with phase II having a relevant role in women-only trials as per guidelines favoring inclusion in early trials.

Key words: Gender-related differences. Clinical trials. Gender. Clinical research. Prejudice. Gender bias.

INTRODUCCIÓN

El sesgo de género puede definirse como el grado en que el esfuerzo dedicado a un grupo de género se separa

del que se concibe como ideal. Sólo cuando este esfuerzo se reparte de manera equitativa los ensayos clínicos que de esta política se deriven pueden resultar justos y equilibrados (1).

Pueden darse dos formas diferentes de sesgos de género tanto en la investigación como en la asistencia sanitaria. La primera sería asumir que los factores de riesgo y los estados de enfermedad en hombres y mujeres son similares cuando realmente no lo son y la segunda considerar diferencias donde realmente hay semejanzas. Como consecuencia del primer tipo de sesgo referido, la investigación se ha ocupado más de tratamientos para patologías agudas, centrándose menos en patologías crónicas que precisamente son las que tienen más incidencia en mujeres (2).

Un primer sesgo de género ha sido precisamente no disponer de estadísticas diferenciadas por sexo en cuanto a mortalidad y morbilidad hasta hace unos 15 años. Debido a esta falta de análisis a partir del sexo, muchas de las actuaciones sanitarias se han centrado en enfermedades del género más estudiado, el masculino. La diferente manera de enfermar, curar y metabolizar fármacos son motivos que avalan los trabajos que se están realizando sobre los sesgos de género que tienen lugar en la actuación médica, el diagnóstico, los tratamientos y la forma de investigar (2).

La desigualdad en el número de hombres y mujeres que participan en un ensayo es razonable sólo cuando el objetivo de este es concentrar un mayor esfuerzo en el estudio de aquel género en el que se presenta una mayor morbi-mortalidad (2).

Durante muchos años las mujeres fueron excluidas de los ensayos clínicos basándose precisamente en que con la edad presentaban múltiples problemas de salud que dificultaban la investigación y la supuesta homogeneidad de los estudios de población (2).

Durante los años 60 en EE.UU. se estableció una política de protección de los sujetos participantes en las investigaciones. La *Public Health Service* (PHS) incrementó los esfuerzos en aumentar la seguridad de los participantes, especialmente de aquellos que eran más vulnerables por razones físicas, mentales o sociales. Todo ello justificó que no se permitiera que las mujeres tomaran parte en los estudios, ya que su participación era vista como algo peligroso y de poca valía individual (3).

La participación de la mujer en ensayos clínicos ha sido muy baja a lo largo de la historia de la investigación clínica produciéndose de esta forma sesgos de género. Hechos como el desastre de la talidomida durante los años 70 en EE.UU. hicieron desencadenar la prohibición por parte de la "*Food and Drug Administration*" (FDA) de que las compañías farmacéuticas ensayaran nuevos principios activos en mujeres embarazadas y en edad fértil en ensayos de fase I (3-5). En España hasta la aparición del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos (6), las mujeres con potencial

de maternidad nunca debían ser admitidas en ensayos de fase I y II (7).

Como consecuencia de estas limitaciones muchos fármacos nunca han sido testados en mujeres en edad fértil en las primeras fases de los ensayos, que son precisamente las que hacen referencia a la toxicidad, por lo que la eficacia y seguridad de determinados medicamentos en este grupo poblacional no se hallan establecidas. Ejemplo de ello es un informe emitido por el *General Accounting Office* (GAO) dependiente del *National Institute of Health* (NIH) de EE.UU., en el que se señaló que 4 de cada 10 retiradas de medicamentos en EE.UU. eran producidas potencialmente por arritmias cardíacas fatales, más frecuentes en mujeres que en hombres (8).

Con el desarrollo de la farmacocinética se ha comprobado que los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción, son claramente diferentes en ambos géneros (9-10) y, por otra parte, los factores farmacodinámicos responsables del mecanismo de acción del fármaco en cada sexo se ponen en tela de juicio, ya que apenas hay estudios de este tipo.

La carencia histórica de investigación enfocada hacia la mujer comprometía la calidad de la información disponible para su género así como los cuidados de salud que la mujer recibía.

Durante la década de los 90 y gracias a la *Office of Research on Women's Health* (ORWH) dependiente del NIH (11) y a la FDA (5), se elimina la prohibición anteriormente señalada y se exige la participación de mujeres en todos los ensayos clínicos. Para ello se elaboran unas directrices recogidas en una guía de acción para el estudio y evaluación de la participación según el género de los sujetos. En España la legislación cambia también a este respecto y el Real Decreto 561/1993 (6) no hace referencia a la exclusión de mujeres en las primeras fases de los ensayos y únicamente especifica que "las mujeres gestantes o en periodo de lactancia sólo podrán realizar ensayos clínicos sin finalidad terapéutica cuando el comité ético de investigación clínica (CEIC) concluya que no suponen ningún riesgo previsible para la salud de la madre ni para la del feto o niño y que se obtendrán conocimientos útiles del embarazo o lactancia".

El objetivo de este trabajo es analizar desde la perspectiva de género los ensayos clínicos llevados a cabo en nuestro medio durante los tres últimos años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo sobre una muestra de 101 ensayos clínicos realizados con la participación del servicio de farmacia de un hospital universitario de 1.240 camas durante tres años (2000-2002).

Como fuente de datos se han utilizado los protocolos, los informes-resumen elaborados por el servicio de farmacia para cada protocolo previamente a su evaluación

por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), el programa informático sobre ensayos clínicos Gecos®, las fichas estandarizadas del servicio de farmacia de seguimiento de ensayos, las hojas de registro de recepción, dispensación y devolución de las muestras en investigación y los informes anuales sobre ensayos clínicos realizados por el servicio de farmacia para la memoria anual.

Para la recogida de datos se elabora un impreso en el que se recoge la siguiente información:

- Género de los sujetos incluidos en el estudio.
- Tipo de patología.
- Fármaco investigado y grupo terapéutico al que pertenece.
- Fase y diseño del ensayo.

Se analiza la participación de los sujetos de ensayo en los estudios desarrollados en función del género de los pacientes en general y a su vez considerando el tipo de patología, la fase del ensayo, el medicamento en estudio y grupo terapéutico.

Para el análisis de los datos los ensayos clínicos se han clasificado atendiendo al criterio siguiente:

- Ensayos en los que el protocolo especifica en los criterios de inclusión la participación de mujeres exclusivamente.
- Ensayos en los que el protocolo especifica en los criterios de inclusión la participación de hombres exclusivamente.
- Ensayos en los que el protocolo no especifica en los criterios de inclusión el género de los participantes.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico G-Stat v 1.2. y se eligió un valor de $p < 0,05$ como nivel de significación *a priori*.

RESULTADOS

De los 101 ensayos clínicos analizados hay 17 que incluyen según los criterios de inclusión exclusivamente mujeres, 13 exclusivamente hombres y los 71 restantes carecen de criterios de inclusión según género (Fig. 1).

En 26 de los 71 ensayos clínicos que incluyen ambos sexos no se dispone de datos detallados sobre el sexo de los sujetos debido a que son ensayos tutelados realizados fuera del hospital o a no haber incluido ningún paciente durante el periodo de realización. La participación de los pacientes en función del género en los 45 ensayos restantes con población de ambos sexos se recoge en la figura 2, observándose que la participación de hombres y mujeres está en una relación de 2 a 1, concretamente 283 hombres y 171 mujeres, siendo esta diferencia significativa ($p < 0,05$).

En los ensayos de participación femenina la media de sujetos es de 11,5 con un rango de inclusión de 2 a 47, en los de participación masculina de 20,0 y de 7 a 36 participantes y en los de ambos sexos de 10,1 con un rango de 1 a 47.

En relación con las enfermedades o trastornos exclusivos del sexo masculino, de los 13 ensayos la disfunción

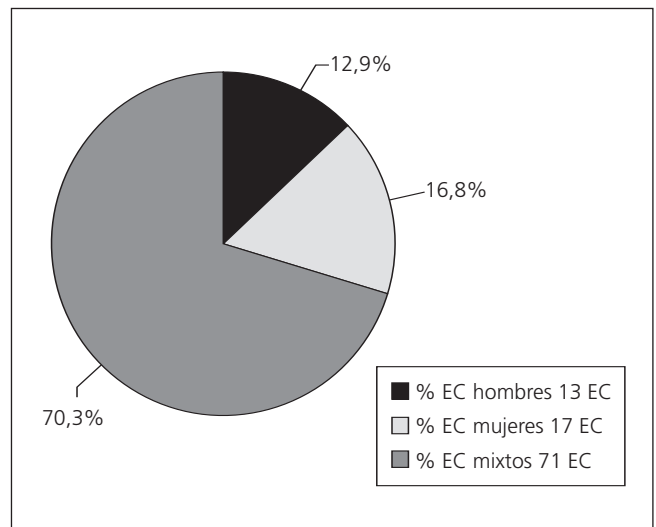


Fig. 1.- Distribución de ensayos clínicos (EC) según género.

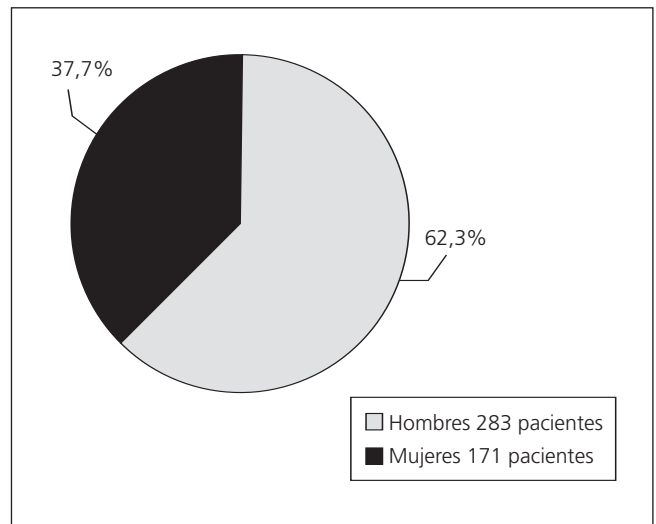


Fig. 2.- Participación de sujetos en ensayos clínicos (EC) que incluyen ambos sexos.

eréctil es objeto de estudio en 12 y la hiperplasia prostática benigna en el restante (Fig. 3).

En los 17 ensayos femeninos se aprecia mayor variedad, predominando los referentes a cáncer de mama con 12 estudios y distribuyéndose los demás entre 2 sobre parto prematuro, 1 de cáncer de ovario, 1 de infertilidad y 1 de osteoporosis postmenopáusica (Fig. 4).

En la tabla I y la figura 5 se detallan las patologías estudiadas en los ensayos clínicos que incluyen pacientes de ambos sexos, destacando por su frecuencia el cáncer de colon y de pulmón, insuficiencia renal, glaucoma, hepatitis C e hipertensión arterial en diabetes mellitus. El apartado "otros" de la tabla I recoge 19 situaciones clínicas distintas.

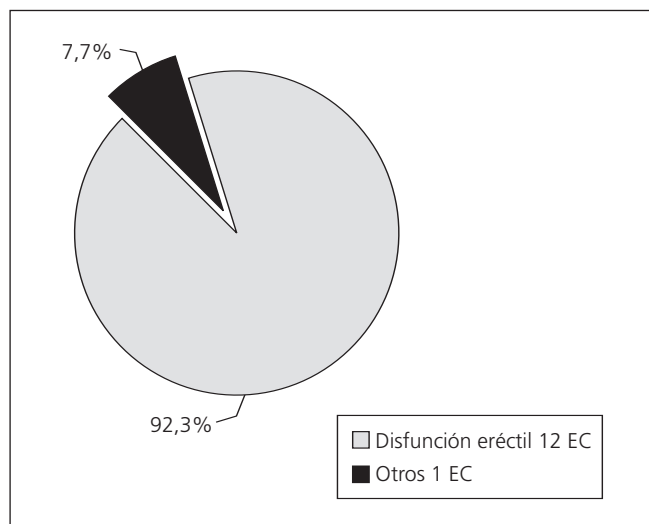


Fig. 3.- Patología de ensayos clínicos (EC) en hombres.

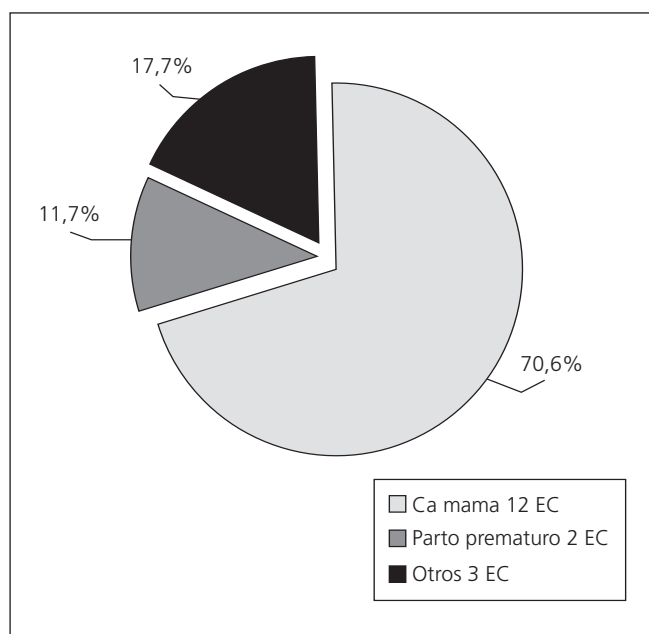


Fig. 4.- Patología de ensayos clínicos (EC) en mujeres.

El análisis global de los 101 ensayos analizados pone de manifiesto que la frecuencia mayor la presentan las patologías específicas del sexo, cáncer de mama y disfunción eréctil, ambas con un 11,9% del total de ensayos, seguidas con un 7,9% cada una por dos patologías comunes a ambos sexos que son el cáncer de colon y de pulmón.

El análisis por grupos terapéuticos revela que todos los medicamentos objeto de estudio en ensayos exclusivamente con pacientes de sexo masculino pertenecen al grupo G. En el caso de los ensayos con población exclusivamente femenina los medicamentos en estudio pertenecen mayoritariamente al L (Fig. 6).

Tabla I. Patología de EC en ambos sexos

Patología	Nº EC	% EC ambos sexos	% Total EC
Ca Pulmón	8	11,3	7,9
Ca Colon	8	11,3	7,9
Insuficiencia renal	7	9,9	6,9
Glaucoma	5	7,0	5,0
Hepatitis C	5	7,0	5,0
HTA en DM	4	5,6	4,0
Ca (cabeza-cuello, páncreas y vejiga)	3	4,2	3,0
DM	2	2,8	2,0
Enfermedad cardiaca coronaria	2	2,8	2,0
Hipercolesterolemia	2	2,8	2,0
Infecciones en UCI	2	2,8	2,0
Migraña	2	2,8	2,0
Talla baja	2	2,8	2,0
Otros	19	26,9	18,8
Total	71	100,0	70,5
Total ensayos	101		70,5

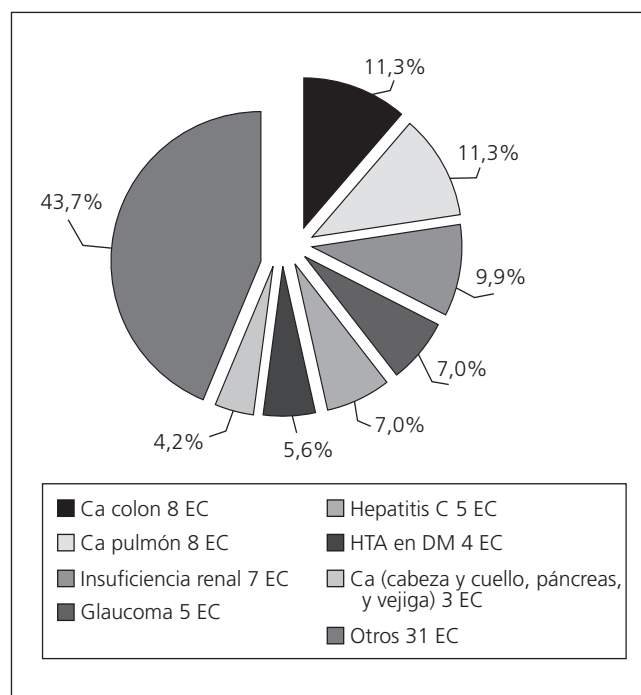


Fig. 5.- Patología de ensayos clínicos (EC) en ambos sexos.

La figura 7 recoge la distribución por grupos terapéuticos de los ensayos clínicos con participación mixta, destacando el grupo L (40,8%), seguido de los grupos C y N, cada uno con el 9,9% y los B, J y S con el 7,0% cada uno, grupos que representan en conjunto el 81,0% del total de este tipo de ensayos, no apareciendo ningún ensayo con medicamentos pertenecientes al grupo G.

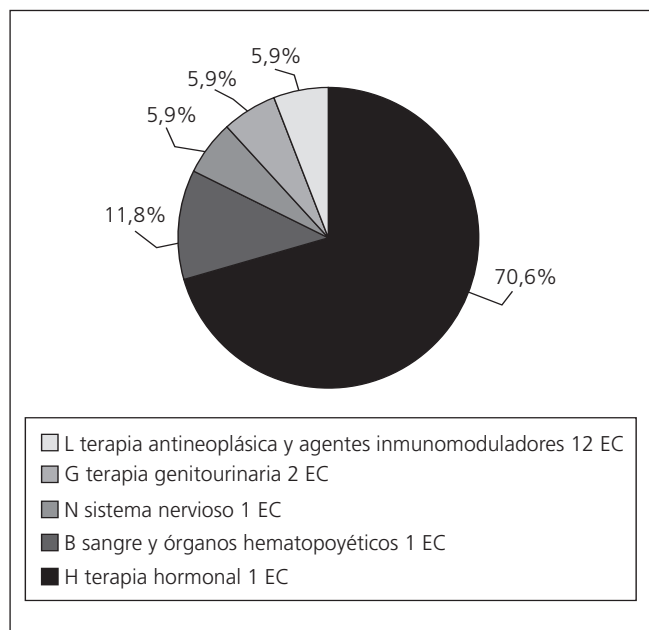


Fig. 6.- Grupos terapéuticos de medicamentos de ensayos clínicos (EC) en mujeres.

El análisis en conjunto del total de los 101 ensayos por grupos terapéuticos sin consideración del género (Fig. 8) indica que el mayor número de medicamentos en investigación pertenece al grupo L (40,6%), seguido de los grupos G, N y C, siendo objeto de estudio la práctica totalidad de los grupos terapéuticos.

La tabla II recoge los medicamentos ensayados con mayor frecuencia en función del género de la población en estudio, especificando el número total de ensayos para cada medicamento y el porcentaje que representa dicho número respecto al total parcial de cada grupo según género y respecto al total general de los 101 ensayos clínicos analizados. Cabe destacar tadalafilo y vardenafilo entre los medicamentos para sexo masculino, docetaxel y trastuzumab por la novedad de sus indicaciones en ensayos para sexo femenino e interferón alfa 2 A en ensayos sin distinción de género.

Las figuras 9-12 describen la distribución según fase de los ensayos clínicos estudiados. Se observa en todos los casos, independientemente del género, el predominio de los ensayos en fase III con porcentajes que oscilan del 47,0% para población exclusivamente femenina, hasta el 76,9% para los de sólo masculina. Cabe destacar la importancia de los ensayos en fase II para los realizados sólo en mujeres cuyo porcentaje duplica el correspondiente a ensayos en dicha fase para los otros grupos de ensayos (sujetos exclusivamente masculinos, ambos sexos y total de los ensayos clínicos analizados).

La tabla III recoge la inclusión de sujetos agrupados por patologías y según género en los 45 diferentes ensayos clínicos con pacientes de ambos sexos de los que se dispone información de participación. Cabe destacar la muy elevada participación del sexo masculino en hipertensión en diabetes (90,0%) y en hepatitis C (79,2%). El

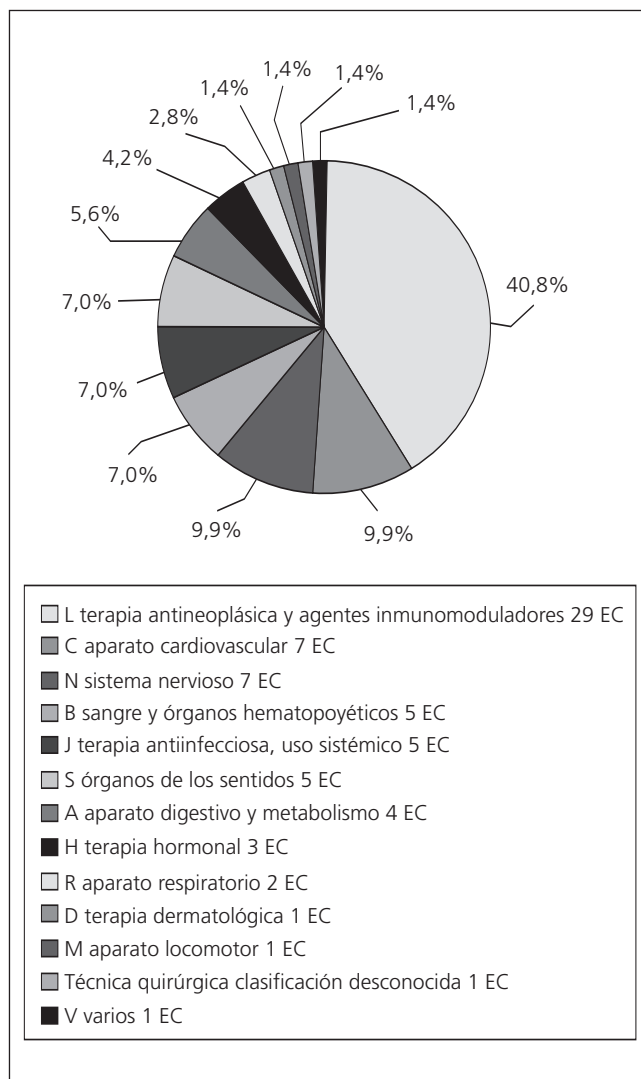


Fig. 7.- Grupos terapéuticos de medicamentos de ensayos clínicos (EC) en ambos sexos.

análisis estadístico en el que no se ha incluido el apartado “otros”, revela que estas dos situaciones clínicas son además las únicas que presentan diferencias significativas según género, en las que $p < 0,05$.

La tabla IV detalla, dentro del apartado “otros”, las cuatro situaciones clínicas relevantes por el marcado predominio de sujetos de un sexo, destacando el cáncer de cabeza-cuello en que todos los sujetos, 47, son hombres y el síndrome de intestino irritable con un 80% de mujeres. En el análisis estadístico se obtiene que en el caso de infección por grampositivo en paciente crítico existen diferencias significativas con $p < 0,05$.

DISCUSIÓN

El elevado número de ensayos clínicos realizados manifiesta una participación importante de nuestro hospi-

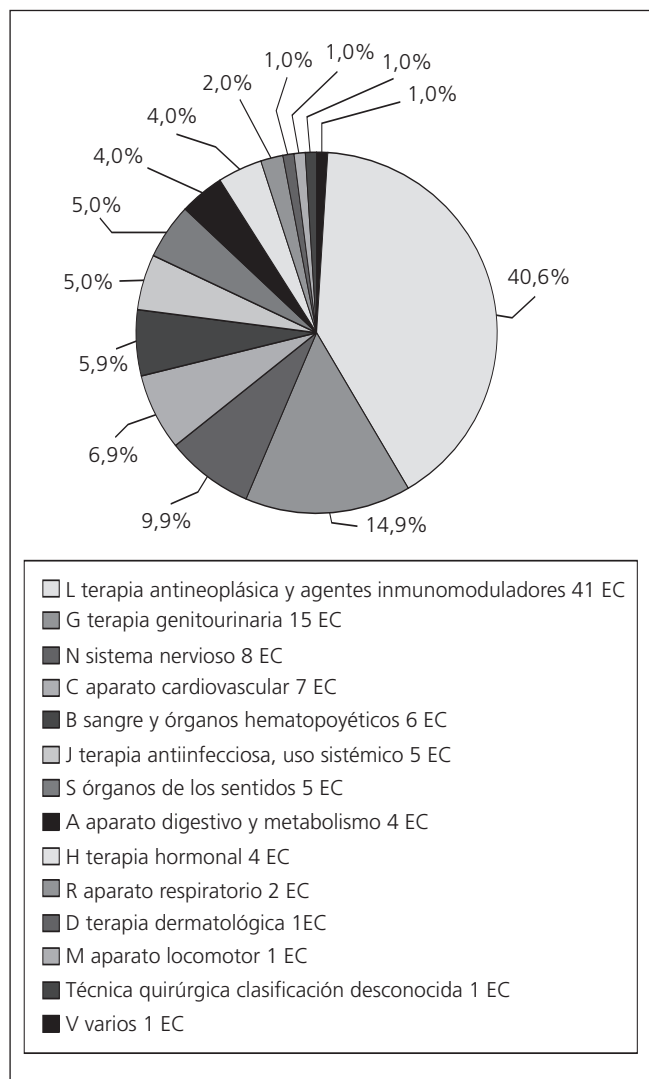


Fig. 8.- Grupos terapéuticos de medicamentos en estudio.

tal en la investigación clínica (12), consecuencia de la actividad de la industria farmacéutica en la investigación y desarrollo de nuevos tratamientos y de la presencia en el hospital de grupos de investigación sobresalientes, lo que supone esfuerzo y carga de trabajo para el servicio de farmacia (13-16).

La muestra analizada revela una mayor participación de los hombres como sujetos en los ensayos con población de ambos sexos, hecho que está en consonancia con la tendencia generalizada a excluir a las mujeres por sus características fisiológicas, lo que ha dado lugar a que su participación en los ensayos ha sido muy baja a lo largo de la historia de la investigación clínica (2-5,7). Evidencia que se confirma en este estudio con una representación de las mujeres en una relación de 1 a 2 respecto al hombre, diferencia estadísticamente significativa (5). Es importante realizar correctamente la selección de los

Tabla II. Medicamento en EC según género

EC	Medicamento	Nº	% Parcial	% Total
Hombres	Tadalafilo	5	38,5	4,0
	Vardenafilo	3	23,1	2,4
	Apomorfina	2	15,3	1,7
	Otros	3	23,1	2,4
Mujeres	Docetaxel	3	11,1	2,4
	Ciclofosfamida	3	11,1	2,4
	Doxorubicina	3	11,1	2,4
	Trastuzumab	2	7,4	1,7
	Fluorouracilo	2	7,4	1,7
	Otros	14	51,9	11,3
	Hombres y mujeres	Interferon alfa-2A	5	5,8
Cisplatino		4	4,8	3,2
Fluorouracilo		4	4,8	3,2
Gemcitabina		4	4,8	3,2
Ribavirina		4	4,8	3,2
Otros		63	75,0	50,8

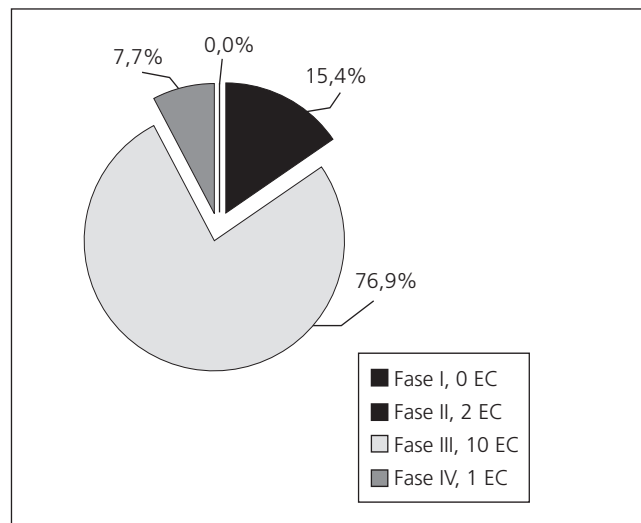


Fig. 9.- Fases de ensayos clínicos (EC) en hombres.

sujetos de un ensayo clínico para la interpretación de los resultados y uno de los aspectos es la inclusión de un número adecuado de representantes de ambos sexos que permita analizar la información desde una perspectiva de género, con la limitación de carecer frecuentemente de datos suficientes de prevalencia según sexo de las diferentes patologías objeto de ensayo (17).

Todos los medicamentos ensayados en población exclusivamente masculina pertenecen al grupo G, hecho relacionado con la gran actividad investigadora del servicio de urología, con 12 ensayos, el 11,9% del total de los 101 analizados, sobre disfunción eréctil.

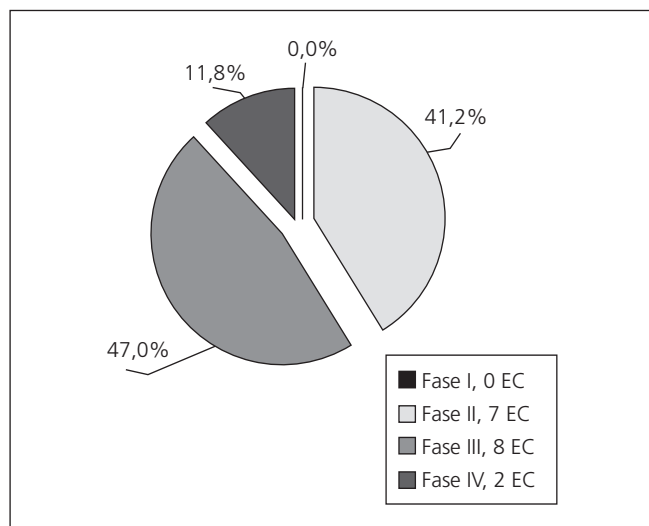


Fig. 10.- Fases de ensayos clínicos (EC) en mujeres.

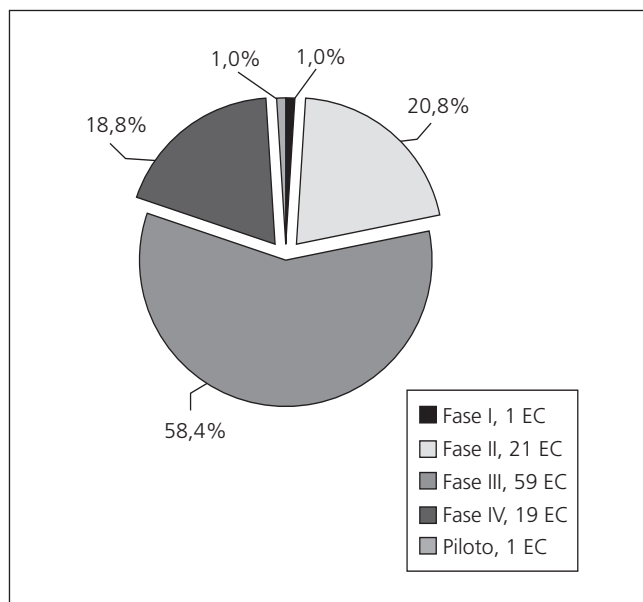


Fig. 12.- Fases del total de ensayos clínicos (EC).

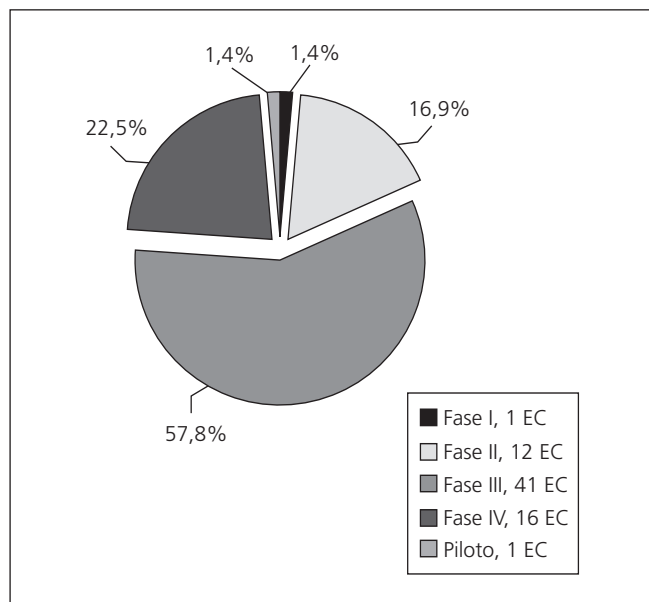


Fig. 11.- Fases de ensayos clínicos (EC) en ambos sexos.

El cáncer de mama ha resultado la patología más estudiada, también con 12 ensayos y 11,9% del total, en la población exclusivamente femenina, hecho que se relaciona con la importante actividad investigadora del servicio de oncología médica y con el empeño en investigar sobre el cáncer más frecuente en mujeres (18), con una incidencia de 113,2 por 100.000 mujeres en EE.UU. (19) y de 37,4 a 61,7 por 100.000 mujeres según registros de la Unión Europea (20).

Cáncer de colon y de pulmón son las enfermedades objeto del mayor número de ensayos con pacientes de ambos

Tabla III. Distribución de sujetos en ensayos clínicos (EC) de ambos sexos según patología

Patología	Nº EC	Total sujetos	Hombres Nº y %	Mujeres Nº y %
Ca. colon	7	60	32---53,3	28---46,7
Ca. pulmón	6	38	23---60,5	15---39,5
IR	6	76	46---60,5	30---39,5
Glaucoma	4	67	35---52,2	32---47,8
Hepatitis C	4	24	19---79,2	5---20,8
HTA en DM	1	10	9---90,0	1---10,0
Otros	17	179	119---66,5	60---33,5

Tabla IV. Distribución de sujetos en ensayos clínicos (EC) de ambos sexos según patología

Patología	Nº EC	Total sujetos	Hombres Nº y %	Mujeres Nº y %
Ca. cabeza cuello	1	47	47---100	0---0
Infección gram + en paciente crítico	1	20	17---85	3---15
Cardiopatía isquémica	1	24	15---62,5	9---37,5
Síndrome de intestino irritable	1	5	1---20	4---80

sexos, siendo los tipos de cáncer más frecuentes en hombres y con tasas de mortalidad elevadas, concretamente 77,9 por 100.000 habitantes (71,6 para hombres y 6,4 para mujeres) en pulmón y 32,1 por 100.000 habitantes (20,1

para hombres y 12,0 para mujeres) en colon, según datos del Centro Nacional de Epidemiología (16, 21).

Respecto al grupo terapéutico hay una gran variedad siendo el P el único no representado y destacando el grupo L, con un 40,6% de los ensayos con sujetos de ambos sexos, porcentaje que alcanza el 70,6% en los de participación exclusivamente femenina, datos que se relacionan con la incidencia de las enfermedades neoplásicas y el gran desarrollo de la investigación en el campo de la oncología médica anteriormente mencionados (22).

El análisis por fases manifiesta que predominan los ensayos en fase III para todos los grupos establecidos, variando del 47,0% en los de participación sólo femenina al 76,9% en los de sólo masculina, hecho que coincide con la bibliografía y los datos publicados por el Ministerio de Sanidad y Consumo sobre los protocolos evaluados por los comités éticos de investigación clínica en España (23-24).

Respecto a los ensayos en fase II se aprecia que el grupo con sujetos exclusivamente de sexo femenino duplica los porcentajes de los otros grupos de ensayos establecidos, hecho que está relacionado con el gran salto cuali y cuantitativo desde la práctica prohibición absoluta de participación de mujeres en las legislaciones de los años sesenta y setenta (3-5,7,9) hasta la evolución de la situación desde los años noventa (6,17) que ha llevado al momento actual. El resultado obtenido, 47,0%, es muy relevante, habida cuenta de que hasta abril de 1993, con la publicación del Real Decreto 561/1993, las mujeres en edad fértil nunca debían ser admitidas en ensayos en fases I y II, resultando todo un logro alcanzar ese porcentaje en tan corto espacio de tiempo.

El análisis estadístico de la influencia del sexo en la distribución por sexos en los sujetos incluidos en ensayos clínicos sin restricción de inclusión según género, ha de considerar los datos de prevalencia según sexo, si se dispone de ellos, de las diferentes patologías.

El análisis estadístico realizado para el ensayo sobre hipertensión arterial en diabetes mellitus, revela que el grado de participación del género femenino (10%) es significativamente diferente del masculino y teniendo en cuenta que la hipertensión arterial suele estar presente en personas que mueren por enfermedades coronarias (25) y que la diabetes es un factor de riesgo de enfermedad coronaria más importante en mujeres que en hombres (26), en este ensayo se habría podido cometer un sesgo de género.

En los ensayos sobre hepatitis C también se obtiene diferencia significativa, pero hay que tener en cuenta que esta enfermedad tiene una incidencia mayor en hombres que en mujeres (27), sin que en este estudio se hayan podido aplicar datos numéricos de frecuencia según sexo.

El cáncer de pulmón es una patología cuya incidencia según género tiene una relación 4 a 1 de hombres a

mujeres (28), aunque durante las últimas décadas está aumentando en el sexo femenino, si bien en este estudio resulta equilibrado el número de sujetos de ambos sexos.

Un caso muy llamativo es el ensayo sobre cáncer de cabeza y cuello en el que la totalidad de los 47 sujetos participantes han sido hombres a pesar de que la relación de incidencia de esta enfermedad es de 7 a 1 de hombres respecto a mujeres (29), por lo que cabe considerar la presencia de un sesgo según género en este ensayo.

También se aprecia la presencia de sesgo según género en el ensayo sobre infección por grampositivos en pacientes críticos que manifiesta un predominio estadísticamente significativo de la población masculina.

En procesos como glaucoma (30) e insuficiencia renal (31) no aparecen publicadas diferencias en los datos de incidencia según género, lo que coincide con los datos de este estudio; en cáncer de colon se observa una cierta tendencia a mayor número de hombres que de mujeres que puede relacionarse con su mayor tasa de mortalidad en el sexo masculino (21), y en el síndrome de intestino irritable los resultados obtenidos se corresponden con la mayor incidencia referida en mujeres que en hombres para esta enfermedad (32).

CONCLUSIÓN

La patología más estudiada sin consideración de género ha sido el cáncer, en ensayos de mujeres el cáncer de mama y la disfunción eréctil en los de hombres.

Los medicamentos ensayados han sido muy variados, destacando la nueva generación de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 para disfunción eréctil en los ensayos de hombres y los productos obtenidos por tecnología recombinante del ADN como los anticuerpos monoclonales (trastuzumab) y las proteínas terapéuticas (interferón alfa 2a).

En los ensayos sin criterios de inclusión según género, se observa que la participación de hombres y mujeres está en una relación de 2 a 1, confirmándose la baja participación de la mujer en la investigación clínica. Tres ensayos clínicos concretos han presentado un claro sesgo de género, uno de hipertensión arterial en diabetes mellitus, otro sobre cáncer de cabeza y cuello y otro sobre infección por grampositivos en paciente crítico.

La fase III ha sido la más frecuente en todos los ensayos, destacando la fase II en los de mujeres de acuerdo con las nuevas directrices introducidas en la década de los noventa que potenciaban la inclusión de la mujer en fases tempranas del ensayo.

Bibliografía

1. Meinert CL, Gilpin AK. Estimation of gender bias in clinical trials. *Statist Med* 2001; 20: 1153-64.
2. Valls C. El estado de la investigación en salud y género. En: Miqueo C, Tomás C, Tejero C, Barral MJ, Fernández T, Yago T (editores). *Perspectivas de género en salud. Fundamentos científicos y socioprofesionales de diferencias sexuales no previstas*. 1ª ed. Madrid: Minerva, 2001. p. 179-95.
3. McCarthy CR. Historical Background of Clinical Trial Involving Women and Minorities. *Acad Med* 1994; 69: 695-8.
4. Merkatz RB, Junod SV. Historical Background of changes in FDA policy on the study and evaluation of drugs in women. *Acad Med* 1994; 69: 703-7.
5. Cascales-Pérez S, Ruiz-Cantero MT, Pardo MA. Ensayos clínicos con rofecoxib: análisis de la información desde la perspectiva de género. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 207-12.
6. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos (BOE de 13 de Mayo).
7. Cahinzos MD. Protocolo de ensayos clínicos: su análisis e interpretación. En: *Jornadas de actualización sobre ensayos clínicos*. Madrid: Upjohn, 1990. p. 25-47.
8. Gesensway D. Gender Bias in Clinical Trials. *Ann Intern Med* 2001; 135: 935-8.
9. Kaltenbach ML, Dukic I. The gender divide: how sex affects drug response. *Hospital Pharmacy Europe* 2002; (6): 80-3.
10. Berg MJ. Status of research on gender differences. *J Am Pharm Assoc* 1997; 37: 43-56.
11. Pinn VW. The Role of the NIH's Office of Research on Women's Health. *Acad Med* 1994; 69: 698-702.
12. Estiarte R. Exigencias éticas y legales de la investigación clínica ¿hacia un colapso de los CEICs? Problemas y soluciones. Punto de vista del promotor. *ICB digital* 2003; (16): 2-11. (www.icbdigital.org).
13. La investigación clínica y el servicio de farmacia (editorial). *El Farmacéutico Hospitales* 2003; (145): 3.
14. Suñé MP, Montoro JB. Participación del farmacéutico de hospital en la realización de ensayos clínicos. *El Farmacéutico Hospitales* 2003; (145): 29-34.
15. Idoate A, Idoipe A. Investigación y ensayos clínicos. En: Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde E (editores). *Farmacia Hospitalaria*, 3ª ed. Madrid: Fundación Española de Farmacia Hospitalaria, 2002. p. 325-62.
16. Agustín MJ, Idoipe A, Viñuales MC, Pérez-Landei A, Allende-Bandrés MA, Palomo P. Evaluación de la calidad de la identificación de muestras para la investigación clínica durante cinco años. *Cienc Tecnol Pharm* 2002; 12: 123-31.
17. Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluations Drugs. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Federal Register 1993; 58: 39409-11.
18. Tavassoli IFA. *Pathology of the breast*, 2ª ed. Hong Kong: Appleton & Lange, 1999.
19. Cáncer de mama. Departamento de salud. Estado Libre Asociado de Puerto Rico. <http://www.salud.gov.pr/companeras/Estadísticas.htm> (consultado 01-10-2003).
20. Rodríguez MC, Villar F. Cáncer de mama. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1999. www.msc.es/salud/epidemiología/home.htm (consultado el 21-01-2003).
21. Mortalidad por cáncer en España, 1999. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. <http://193.146.50.130/cancer/mort99.txt> (consultado el 21-01-2003).
22. Agustín MJ, Allende-Bandrés MA, Idoipe A, Viñuales MC, Palomo P, Mendaza M. Ensayos clínicos en Oncología y Hematología durante seis años. *Cienc Tecnol Pharm* 2003; 13: 67-72.
23. Aleis-Martínez JE. Situación del ensayo clínico en España: año 2001. *ICB* 2001; (39): 21-9.
24. Galende I, Bosch F, Baños JE. La formación de los miembros de los CEIC. Experiencia de dos seminarios realizados por la Fundación Dr. Esteve. *ICB digital* 2002; (7): 2-8. (www.icbdigital.org).
25. Programa Nacional de Prevención, Diagnóstico, Evaluación y Control de la Hipertensión Arterial. Ministerio de Salud Pública. La Habana; 1998. <http://aps.sld.cu/E/prohta.html> (consultado el 01-10-2003).
26. Riveros C. Serie factores de riesgo: diabetes mellitus, una enfermedad catastrófica controlable. http://www.contusalud.com/website/folder/sepa_enfermedades_diabetesfder.htm (consultado el 01-10-2003).
27. Fundación anti-sida de San Francisco. http://www.sfaf.org/tratamiento/betaespanol/s1299hepatitis_c.html (consultado el 18-09-2003).
28. Alberola V, Juan O. Cáncer de pulmón. Diploma de Oncología Farmacéutica 3ª ed. Curso de Formación a Distancia Basado en Internet. Fundació Universitat Empresa. Valencia. 2002-2003.
29. Vokes EE, Athanasiadis Y. Chemotherapy for squamous cell carcinoma of head and neck: the future is now. *Ann Oncol* 1996; 1: 15-30.
30. Vidal DA. Trastornos psicopatológicos y glaucoma crónico. Su incidencia en el incumplimiento terapéutico. *ALCMEON* (nº 15). Revista Argentina de clínica Neuropsiquiátrica. Fundación Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica. http://www.alcmeon.com.ar/4/15/a15_05.htm (consultado el 18-09-2003).
31. Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo (FRIAT). La insuficiencia renal. <http://www.friat.es/general/general.htm>. (consultado el 18-09-2003).
32. Diario de la tarde El Mundo.com.ve. Caracas, Venezuela. <http://www.elmundo.com.ve/ediciones/2001/09/10/p1-15sl.htm>. (consultado el 24-09-2003).