

Ensayos clínicos sólo para hombres

La ausencia de mujeres en las investigaciones limita la validez de los resultados obtenidos

LRAFAEL P. YBARRA, **Madrid**
La medicina ha sido durante siglos un asunto de hombres, y no sólo en el ejercicio de la profesión. Durante años se asumió que, estudiando al “ser humano varón” en su anatomía, fisiología, farmacocinética, enfermedades y respuesta a los tratamientos se había analizado también al “ser humano hembra”, y por eso las mujeres han estado ausentes de los ensayos clínicos. Ahora, esto es un lastre. Es lo que en 1991, Bernardine Healy denominó el síndrome de Yentl. “Ante la enfermedad, las mujeres han sido invisibles a la atención sanitaria, a los procedimientos diagnósticos e incluso a los tratamientos. Sus problemas de salud se han reducido a causas sociales, culturales y de otra índole”, afirma la endocrinóloga Carme Valls, autora del libro *Mujeres invisibles*.

La doctora Healy fue una de las primeras en percibir que las mujeres eran invisibles para la mayoría de los estudios de investigación, prevención y diagnóstico de patologías coronarias, una situación que puede generalizarse al resto de enfermedades. Las mujeres, dice la epidemióloga Rosario López, de la Universidad Autónoma de Madrid, han sido “sistemáticamente excluidas de los ensayos clínicos”. Muchos de éstos, explica, se han realizado con una mayoría de población masculina y se ha asumido que los resultados eran siempre “extrapolables”.

En 1977, en una decisión muy criticada, la Food and Drug Administration, la agencia que regula los fármacos y la alimentación en Estados Unidos, publicó una guía

Las medidas adoptadas para proteger a niños y mujeres han acabado perjudicándoles

que excluía explícitamente de los ensayos a las mujeres en edad fértil. Esta recomendación generó una “duda razonable” sobre la eficacia y los efectos tóxicos de algunos medicamentos en las mujeres. Su ausencia en las primeras fases de la investigación privaba de una información que podía ser útil para el rediseño del ensayo en fases posteriores. Con el argumento de prevenir el riesgo potencial de daño fetal, afirma María Teresa Ruiz Cantero, de la Universidad de Alicante, se ha podido dañar a las mujeres en lugar de protegerlas.

Esa recomendación ha provocado, por ejemplo, que la mayoría de los antiinflamatorios que se usan, y que sólo se probaron en varones, se consideren también eficaces en las mujeres. Pero en ningún caso, asegura Ruiz Cantero, se han considerado el factor hormonal y todas las reacciones cruzadas que pueden modificar sus efectos. Es posible, corrobora José Javier García, presidente de la Asociación Española de Compañías de Investigación Clínica (AECIC), que las medidas adoptadas para proteger a grupos poblacionales como las mujeres, los niños o las personas mayores hayan terminado por ser más dañinas que positivas. En algunos casos, señala, no existen suficientes



Extracción de sangre en el hospital Valle de Hebrón, de Barcelona. / SUSANNA SÁEZ

Argumentos de doble sentido

En el libro *Mujeres invisibles*, Carme Valls explica las hipótesis que pueden justificar la ausencia de las mujeres en los ensayos clínicos. “En primer lugar, los que diseñan los análisis clínicos pueden tender a reclutar una muestra uniforme con el fin de reducir la variabilidad. Además, una muestra más grande necesitaría un presupuesto mayor”, explica. También incide el miedo a que las sustancias sean teratogénicas y causen

daños en las mujeres en edad reproductiva o que otras terapias —hormonal o anticonceptiva— interfieran con los resultados.

Sin embargo, para María Teresa Ruiz Cantero estas razones de exclusión son las que hacen “recomendable” su inclusión, pues para prescribir un fármaco hay que conocer la existencia de variaciones en la respuesta al tratamiento según el estadio del ciclo menstrual y si es antes o

después de la menopausia; si las terapias hormonales afectan a la respuesta; si los fármacos estudiados pueden afectar a su fertilidad y si ambos sexos responden de forma diferente al mismo tratamiento. Además, apunta Ruiz Cantero, el hecho de que las mujeres sufran más efectos adversos que los hombres, incluso bajo el control de dosis y el número de fármacos que se prescriben, es un argumento más para cuestionar la validez de

la extrapolación a mujeres de los resultados de los ensayos realizados en hombres. En este sentido, Rosario López cree que estas mismas razones pueden ser “argumentos de inclusión”.

Existen, además, otros factores: “Las mujeres”, apunta Rosario López, “carecen de independencia económica y soportan unas cargas familiares que limitan su participación en los estudios clínicos”.

caces en mujeres o no tengan en ellas efectos adversos.

Un trabajo del grupo de la Universidad de Alicante publicado en *Journal of Epidemiology & Community Health* mostraba que sólo un 15% de los 41.905 adultos incluidos en 117 estudios realizados entre 1990 y 2002 para el tratamiento del VIH/sida eran mujeres. Aunque la incidencia de VIH/sida en Europa occidental es mayor en hombres, “no era en ningún caso una muestra representativa”, apunta Ruiz Cantero. Además, únicamente siete estudios habían hecho un análisis estratificado para determinar las diferencias de sexo, un aspecto, según Jorge Sanz, de Cesida, muy importante: “Es preciso hacer subensayos que analicen los efectos secundarios en mujeres, las concentraciones óptimas del fármaco, etcétera”, sostiene.

Y es que, según Ruiz Cantero, a pesar de que la agencia europea reconoce que la participación de mujeres en las fases iniciales de los ensayos clínicos (I, II y III), en las que se determinan la seguridad, la dosis y los efectos secundarios, era baja, no consideró relevante que la muestra no fuera representativa. Un dato preocupante, sobre todo si se tiene en cuenta que estas fases sirven para determinar por qué la respuesta al tratamiento anti-VIH difiere en varones y mujeres.

La inclusión de mujeres en las primeras etapas de la investigación de un medicamento viene determinada por la existencia de resultados de teratogenicidad y fertilidad en los estudios preclínicos. En estos casos es posible, por ejemplo, “empezar la ejecución de ensayos clínicos en voluntarios sanos varones exclusivamente mientras no se disponga de los resultados de los estudios preclínicos de teratogenicidad. Una vez están disponibles, se inicia la ejecución de ensayos en mujeres”, asegura López-Gil.

De los 41.905 adultos incluidos en 117 estudios sobre sida, sólo el 15% eran mujeres

Javier García, presidente de AECIC, cree que ahora se tiene a medir la eficacia de los medicamentos en distintas poblaciones y, al mismo tiempo que se incluyen las variables de edad y raza, se incorpora también la de sexo. En realidad, no existen normativas pero sí recomendaciones. Ruiz Cantero las considera más útiles que la imposición. En Estados Unidos, país donde se realiza el mayor esfuerzo investigador, se promueve la paridad en todos los estudios y se ha solicitado a 30 de las revistas científicas más relevantes que revisen sus guías de publicación para que reflejen la obligación de incluir mujeres en los ensayos clínicos y analizar los resultados por sexos.

Rosario López cree necesaria sin embargo una norma que “garantice la seguridad y eficacia de los medicamentos en las mujeres”, y sugiere que desde las instituciones públicas se promueva el factor “presupuesto con enfoque de género”, y que desde la academia se potencie la investigación de género en el posgrado.

evidencias científicas y se utiliza un arsenal terapéutico muy antiguo. Más de 15 años tardó la FDA en reconocer su error. En 1993 publicó una guía para el estudio y la evaluación de las diferencias en los

La mayoría de los antiinflamatorios que se usan sólo se probaron en varones

ensayos según el sexo. En ella se instaba a incluir mujeres para detectar posibles diferencias clínicamente significativas en la respuesta al fármaco. Se recomendaba incluir un número adecuado de pa-

cientes de ambos sexos y aplicar un enfoque de género al diseño de los estudios. Y, además, subraya Ruiz Cantero, se recomendaba analizar las conclusiones finales en función del sexo, algo que no era práctica común. Sin embargo, todavía no lo ha hecho así la Agencia Europea del Medicamento. Aunque recomienda que la muestra sea “representativa de la población”, en uno de sus documentos dice que “sólo si hay una muestra lo suficientemente representativa por sexo se debería hacer un análisis estratificado”.

En realidad, apunta Arturo López-Gil, director de Investigación Clínica de MSD España, no existe una legislación específica ni en EE UU, ni en Europa ni en España sobre la inclusión de mujeres en

ensayos clínicos; se refieren a pacientes sin mención específica del sexo. En su opinión, los ensayos deben ser representativos de la distribución de la patología en la población. “Por ejemplo, en la migraña se busca una relación de dos mujeres por cada hombre en los ensayos, porque ésta es la composición de la población migrañosa”.

Resulta llamativo que en una época en que la ciencia no acepta las hipótesis como verdaderas hasta que son puestas a prueba rigurosamente, lo que se denomina “evidencia científica”, se perpetúe de alguna manera la extrapolación de resultados de varones a mujeres. Ello ha conducido, según Rosario López, a la situación actual, en la que no hay seguridad de que algunos fármacos sean igualmente efi-