

21

2024



MONOGRAFÍAS DE FARMACIA HOSPITALARIA

Salud con perspectiva de género

Monografías de Farmacia Hospitalaria

Año 2024 Número 21



Edita:
BAYER HISPANIA, S.L.
Sociedad Unipersonal
Avda. Baix Llobregat, 3-5
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
C.I.F. Nº B08193013

ISBN: 978-84-09-62260-3

Cómo citar esta obra
VV.AA. Monografías de Farmacia
Hospitalaria: Salud con perspectiva
de género (nº 21).
Barcelona: Bayer Hispania SL, 2024.

Reservados todos los derechos. Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcial, por cualquier medio (electrónico, mecánico, fotocopia, reimpresión, etc.) sin autorización expresa del editor.

Monografías de Farmacia Hospitalaria no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores.

Salud con perspectiva de género

Número coordinado por:

José Luis Poveda Andrés

Director Gerente Departamento Salud.
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

Consejo editorial

Miguel Ángel Calleja Hernández

Jefe del Servicio de Farmacia. Hospital Virgen Macarena de Sevilla.

Eduarne Fernández de Gamarra Martínez

Farmacéutica adjunta. Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Alicia Herrero Ambrosio

Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

M^a Isabel Martín Herranz

Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

Javier Merino Alonso

Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria de Santa Cruz de Tenerife.

José Luis Poveda Andrés

Director Gerente Departamento Salud. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

SUMARIO

6

Perspectiva de la interacción sexo-género en medicina

María Teresa Ruiz Cantero

1. Introducción
2. Medicina basada en el sexo y el género. Perspectiva de la interacción sexo-género e interseccionalidad
3. Innovaciones de género para la salud de ambos sexos
4. Sesgos de género en la atención sanitaria. Algunas diferencias según el sexo pueden ocultar desigualdades de género
5. El esfuerzo terapéutico, en buena parte si no toda, dependiente del esfuerzo diagnóstico
6. Sexo y género en las fuentes de información y en los protocolos. ¿Invisibilidad hasta cuándo?
7. Bibliografía



26

Perspectiva de género y problemas de salud relacionados con los medicamentos

Montserrat Rodríguez Reyes

1. Introducción
2. Diferencias biológicas entre hombres y mujeres que condicionan la farmacocinética y la farmacodinamia
3. Diferencias en la farmacocinética
4. Diferencias en la farmacodinamia
5. Implicaciones clínicas
6. Influencia del género en la terapia farmacológica
7. Bibliografía



48

El análisis de sexo y/o género en la investigación biomédica

Capitolina Díaz
Andrea Corrales

1. Introducción
2. Relevancia del análisis de sexo y/o género en la investigación clínica
3. Exigencias de laboratorios, agencias o editoriales
4. Las mujeres en la investigación biomédica
5. Conclusiones
6. Bibliografía



72

Buenas prácticas de acompañamiento a las personas con diversidad de género en el ámbito sociosanitario

Agustín Bonifacio Guillén
Marcela Mezzatesta Gava
Paula Molina Giraldo

1. Introducción
2. Conceptos básicos
3. ¿Qué es la perspectiva de género de salud?
4. El acompañamiento profesional
5. Perspectiva ética y de derechos humanos
6. Bibliografía



1

Perspectiva de la interacción sexo-género en medicina

María Teresa Ruiz Cantero



María Teresa Ruiz Cantero

Catedrática de Universidad de Medicina Preventiva
y Salud Pública. Universidad de Alicante.
Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología
y Salud Pública (CIBERESP). España.

Índice

1. Introducción
2. Medicina basada en el sexo y el género. Perspectiva de la interacción sexo-género e interseccionalidad
3. Innovaciones de género para la salud de ambos sexos
4. Sesgos de género en la atención sanitaria. Algunas diferencias según el sexo pueden ocultar desigualdades de género
5. El esfuerzo terapéutico, en buena parte si no toda, dependiente del esfuerzo diagnóstico
6. Sexo y género en las fuentes de información y en los protocolos. ¿Invisibilidad hasta cuándo?
7. Bibliografía

1. Introducción

Los estudios de sesgos de género y el paradigma de la medicina basada en la evidencia (o en pruebas) comparten la hipótesis de que existen imprecisiones empíricas en la práctica médica.

Desde finales del siglo XX, se ha publicado un importante volumen de literatura científica sobre la variabilidad de la práctica asistencial sanitaria en función del sexo. Son múltiples los temas a tratar en este terreno de la atención sanitaria y la investigación: desde la falta de un tamaño muestral adecuado de mujeres en los ensayos clínicos hasta las diferencias según el sexo en farmacocinética, farmacodinamia y farmacogenética, e incluso

farmacogenómica; también sobre los distintos esfuerzos en el diagnóstico y el ámbito terapéutico en ambos sexos con iguales síntomas y signos clínicos, pues se ha venido demostrando que es menor en mujeres que en hombres en un amplio número de patologías, y sus distintas razones.

El objetivo del análisis de las diferencias según el sexo y el género es promover una ciencia precisa, que se pueda reproducir, y comprometida con la equidad, con el fin de mejorar la eficacia y la eficiencia de las prácticas profesionales, y contribuir a reducir las desigualdades sociales en la salud de gran impacto en pacientes.

2. Medicina basada en el sexo y el género. Perspectiva de la interacción sexo-género e interseccionalidad

La medicina basada en el sexo se centra en las diferencias biológicas entre hombres y mujeres, en función de su distinta genética, anatómicas y fisiológicas, así como en las diferentes formas de la expresión clínica, evolución, respuesta a las terapias y pronóstico en ambos sexos como su principal consecuencia. Para quien tenga interés en profundizar en las diferencias según el sexo publicadas en revistas científicas, en repertorios bibliográficos como PubMed pueden realizar búsquedas utilizando la ecuación “*Sex-difference AND: farmacogenetic* (229 registrados), *farmacogenomic* (296 artículos), *farmacokinetic* (3.616 artículos), *farmacodinamy* (39.968 artículos)” (fecha de acceso: abril de 2024).

La inclusión de la variable sexo en investigación contribuye a la precisión en la prescripción de fármacos. Es el caso del recién publicado primer metaanálisis de todo el genoma, sobre las asociaciones genéticas relacionadas con el sexo y las estatinas en

el locus del gen PCSK9. Recoge información de seis estudios independientes europeos (8.936 mujeres/11.080 hombres, respectivamente, 14.825 individuos sin estatinas/5.191 tratados con estatinas). Sus resultados indican que el dimorfismo sexual observado de PCSK9 y sus interacciones relacionadas con las estatinas tienen una base genética, por lo que concluye que las diferencias significativas en la relación causal entre PCSK9 y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad sugieren dosis específicas por sexo de inhibidores de PCSK9¹.

El término sexo no es sinónimo de género, pero ambos están interrelacionados. En el ámbito de la investigación, se sigue profundizando en lo que es exactamente el sexo y lo que se engloba en el término género. En los años 90 del siglo XX, el interés se centraba en reconocer la importancia de utilizar animales no humanos y humanos de "ambos" sexos en los ensayos preclínicos y clínicos; y desde

hace escasos años, existe un interés científico creciente acerca de las diferencias intersexuales, dividiendo el sexo en subvariables genéticas, hormonales, genitales y de características sexuales secundarias que pueden coexistir en un individuo.

Aunque se confundan sexo y género, por sus implicaciones en la salud, debe quedar claro que el género va más allá de la biología, se considera multidimensional y relacionado con:

1. Los roles de género (trabajo productivo, doméstico y de cuidados, y su interrelación como factor de riesgo de la salud física y mental, por ejemplo).
2. La identidad social de género, que atiende a las normas y estereotipos sociales asignadas a lo masculino y femenino.
3. La identidad subjetiva de género en la que se reconoce la relevancia para la salud de la diversidad afectivo-sexual, la autoestima y autoimagen, y todas aquellas dimensiones relacionadas con la persona a título individual.
4. Las relaciones de poder y subordinación de género, reflejadas en hombres y mujeres respectivamente a lo largo de la historia.

La interacción sexo/género está siendo y es justificada por los hallazgos publicados en las mejores revistas científicas cuando se realizan tareas implicadas en el esfuerzo diagnóstico y terapéutico, pues tanto el sexo como el género impactan en la etiología, los signos y síntomas, en el resultado de las terapias y los pronósticos. Sin embargo, las diferencias según el sexo y las desigualdades de género aún son escasamente consideradas en la práctica clínica habitual.

Una investigación publicada este año 2024, por ejemplo, sobre las asociaciones de la frecuencia cardiaca en reposo con la exposición a la violencia y los síntomas de estrés posttraumático infantil en ambos sexos, muestra las consecuencias psicológicas (género) además de las implicaciones fisiológicas (sexo), de la exposición a la violencia, destacando la diferente relación de la frecuencia cardiaca en reposo asociada al estrés posttraumático según fueran niños o niñas².

Algunos investigadores, sin embargo, cuestionan la distinción entre el sexo y el género, mostrando cómo interactúan con otras dimensiones como las sociopolíticas, étnicas, etarias, y del hábitat. Desde el año 2013, en que Kimberlé Crenshaw propuso el concepto de interseccionalidad, se están reestructurando los fundamentos conceptuales. La interseccionalidad se refiere a la idea crítica de que la clase social, el género, la sexualidad, la etnia, la nación, la capacidad y la edad no operan como entidades unitarias y mutuamente excluyentes, sino que, por el contrario, son fenómenos interrelacionados que se construyen de manera recíproca. Se basa en que cuanto más se aleje un sujeto de la "norma", más prejuicios deberá afrontar³.

Las cuestiones de investigación desde la perspectiva sexo/género atraviesan todas las disciplinas científicas, incluida la salud ambiental, además de la humana, y lo que los enfoques interseccionales tienen para ofrecer. Es el caso de no ser suficiente pertenecer o vivir en un país rico para proteger la salud y tener garantías de acceso, uso y calidad a un tratamiento. Por ejemplo, la posición de una persona respecto al Estado (como mujer, mujer pobre, mujer no caucásica, mujer con escasos estudios, mujer con discapacidad a quien se le supone que no tiene relaciones

sexuales, inmigrada sin derecho a muchos beneficios de la seguridad social...) determina su vulnerabilidad⁴.

Es decir, no se pueden erradicar las desigualdades en salud sin abordar la existencia de una gran brecha entre ricos y pobres, entre hombres y mujeres y entre diferentes grupos

de la sociedad. Por ejemplo, para el abordaje eficaz de las cuestiones de salud sexual y reproductiva es conveniente entender cómo se cruzan los derechos de esta índole con la pobreza, las desigualdades de género y etnia, y otros determinantes del eje de las desigualdades en salud.

3. Innovaciones de género para la salud de ambos sexos

Tomar la decisión de comparar diferentes características entre hombres y mujeres es incorporar la perspectiva de género, pues su finalidad es que el nuevo conocimiento se utilice e incremente la eficacia y la efectividad en su atención sanitaria. Se incluyen a continuación tres ejemplos de las diferencias según sexo de entre los múltiples existentes.

Los resultados de un estudio realizado con 949 jóvenes (428 hombres y 521 mujeres) publicado en *Proceedings National Academy of Science of the United States of America* (Estados Unidos), en 2014, mostraron que, en todas las regiones supratentoriales, los hombres tuvieron una mayor conectividad dentro de cada hemisferio, mientras que en las mujeres predominó la conectividad interhemisférica. Este efecto se revirtió en las conexiones cerebelosas, sugiriendo que los cerebros masculinos están estructurados para facilitar la conectividad entre la percepción y la acción coordinada, mientras que los cerebros femeninos están diseñados para facilitar la comunicación entre los modos de procesamiento analítico e intuitivo⁵.

En un estudio *post mortem* con 7 hombres y 11 mujeres de edad comprendida entre los 55 y 94 años, se cuantificó: el número de neuronas del tracto olfatorio, que en mujeres fueron 6,9 millones y en hombres 3,5 millones (diferencia del 49,3%); y el número de células no neuronales en el tracto olfatorio, que en mujeres fue de 9,3 millones y en hombres 5,7 millones (diferencia del 38,7%)⁶.

En 2019, *Nature* recoge en un comentario los resultados de un estudio con ratones machos y hembras, en el que se observa que, en ratones machos, la respuesta del dolor por lesiones de los nervios periféricos se conduce a través de la microglía, mientras que en las hembras, son las células T las que parecen controlar el dolor. Además, los machos que carecen de testosterona cambian a la respuesta de dolor observada en las hembras (vía células T) y las hembras que carecen de células T o que están embarazadas cambian a la vía observada en los machos (la microglía)^{7,8}.

En los últimos años, se está mostrando que las mujeres y los hombres son diferentes

en las características genéticas, anatómicas y fisiológicas y, por lo tanto, no debe extrañar detectar la existencia de diferencias en las expresiones clínicas (signos y síntomas) de múltiples patologías durante el diagnóstico de una enfermedad. El informe EMBO, publicado en 2012, recoge un amplio listado de diferencias según el sexo y el género en las entidades clínicas más frecuentes, hasta un total de 54, en el terreno de cardiología, reumatología e inmunología, neumología, nefrología, gastroenterología y hepatología, neurología, endocrinología, oncología y hematología⁹; y solo en el año 2023, PubMed tiene recogidos 199 artículos sobre “sex and gender differences in health” (es decir, diferencias de sexo y género en la salud). No tenerlo en cuenta produce sesgos de género en investigación y en la atención sanitaria.

El caso de las enfermedades cardiovasculares: los paradigmas en la ciencia tardan aproximadamente 30 años en cambiar, pero no siempre

Una de las más importantes incorporaciones de la perspectiva de género es evidenciar la inequidad en la toma de decisiones médicas respecto al proceso diagnóstico y terapéutico. El caso más reconocido es el de las diferencias en las enfermedades cardiovasculares. En 1991 se publicó en *The New England Journal of Medicine* un artículo pionero sobre la inequidad de género fundamentada en las tomas de decisiones clínicas, en concreto, en las diferencias según el sexo en el uso de procedimientos para el manejo de la enfermedad coronaria en pacientes hospitalizados en los hospitales de Massachusetts y Maryland

(Estados Unidos). Fueron estudiados un total de 82.782 pacientes, observándose la realización de un esfuerzo diagnóstico y terapéutico (coronariografía y prueba de revascularización) superior en hombres que en mujeres, lo que se mantenía incluso controlando por edad, comorbilidad y gravedad¹⁰.

Sin embargo, y pese a que se estima que los paradigmas en la ciencia tardan en cambiar unos 30 años, en 2021, la revista *The Lancet* publica, en nombre de su *Women and Cardiovascular Disease Commission*, una revisión con 585 referencias, desde las que concluye que las enfermedades cardiovasculares permanecen menos estudiadas, reconocidas, diagnosticadas y tratadas en mujeres que en hombres¹¹.

El caso del cáncer: el reto de aportar información sobre el sexo celular en la investigación del cáncer y el dimorfismo sexual en la respuesta inmunitaria

El conocimiento de las diferencias por sexo en el cáncer es mucho menor que el de las enfermedades cardiovasculares. Se ha observado la existencia de diferencias entre hombres y mujeres en la prevalencia, lo invasivo que sea el tumor y pronóstico y en las respuestas a los agentes terapéuticos. Para llenar los vacíos actuales de conocimiento e implementar la medicina de precisión en pacientes con cáncer, desde la perspectiva de género, interesa apoyar lo que los estudios recientes sugieren: que el sexo celular es una variable biológica importante debido a diferencias en la expresión génica de los cromosomas sexuales. De hecho, pese a que la consideración

del sexo como esencial está aumentando en las investigaciones clínicas y de asociación genética, sumándose a las dimensiones ya consideradas en las investigaciones sobre el cáncer, como la edad, las hormonas sexuales y las diferencias de género socioculturales, los resultados de estudio publicados este mismo año no son halagüeños. En concreto, en la investigación del cáncer solo se notifica el sexo de las células utilizadas en el 36,5% de los artículos publicados en las revistas *Cancer Cell*, *Molecular Cancer*, *Journal of Hematology & Oncology*, *Journal for Immunotherapy of Cancer* y *Cancer Research* en el año 2020¹². Por lo tanto, al estar limitado a una pequeña proporción de las células utilizadas en los estudios, es necesario un activismo científico acerca de la relevancia de reconocer el sexo de las células para aumentar la aplicabilidad de los descubrimientos de la investigación biomédica.

Las diferencias según el sexo y las desigualdades de género tienen un impacto significativo en la incidencia del cáncer y las res-

puestas al tratamiento. Las investigaciones han mostrado la influencia de las diferencias genéticas y de las hormonas sexuales (sexo) y de las alteraciones epigenéticas (género) en estas diferencias. También se ha demostrado la existencia de diferencias importantes según el sexo en las respuestas inmunitarias antitumorales, siendo la de las mujeres generalmente más activas que la de los hombres, además de ser diferentes, por la influencia de factores como mediadores ligados al sexo (edad, genéticos, hormonales), y al género (comportamiento social, ambiental). Así que reconocer y abordar las diferencias entre ambos sexos y los impactos de género en el cáncer aporta un nuevo conocimiento sobre los mecanismos subyacentes de la enfermedad, allanando el camino para tratamientos más eficaces y personalizados. En el ámbito de la inmunoterapia, se puede aprovechar las diferencias inherentes en las respuestas inmunitarias entre hombres y mujeres y adaptarlas a las características específicas según el sexo a título individual¹³.

4. Sesgos de género en la atención sanitaria. Algunas diferencias según el sexo pueden ocultar desigualdades de género

Se entiende por sesgos de género, en la práctica profesional de la medicina, la diferencia en el tratamiento médico de hombres y mujeres con la misma necesidad sanitaria, el impacto del cual puede ser positivo, negativo o neutro¹⁴. En patologías que pueden ser padecidas por ambos sexos, se pueden producir una visión parcial que deje fuera a las mujeres o las malinterprete de dos formas diferentes¹⁵:

1. Cuando se asume igualdad erróneamente entre mujeres y hombres donde hay diferencias genuinas respecto a la exposición de factores de riesgo y sus consecuencias, a los síntomas y signos al inicio de las enfermedades (e incluso una vez consolidada), la respuesta a los fármacos y el pronóstico, aunque *de facto* no se comportan de la misma forma en ambos sexos.
2. Cuando se valoran erróneamente como diferentes mujeres y hombres en cuanto al comportamiento de la enfermedad,

donde puede que no existan dichas diferencias (ejemplo: psicologización de enfermedades orgánicas, como puede ser el caso del infarto comentado).

En el año 2021, se puso en marcha la 1ª Estrategia de Salud de las Mujeres en el Reino Unido. Comenzaron por el desarrollo de una consulta ciudadana titulada “Salud de las mujeres-Hablemos de ello”. Sus respuestas se asemejan a las de las mujeres en España. Como ejemplo, las mujeres del Reino Unido dicen: “Mis síntomas no se tomaron en serio o se descartaron en el primer contacto con los médicos de cabecera y otros profesionales sanitarios”; “Tuve que defenderme insistentemente por mí misma para obtener un diagnóstico, a menudo durante múltiples visitas, meses y años”; “Si conseguía un diagnóstico, las oportunidades de debatir o hacer preguntas sobre las opciones de tratamiento eran limitadas y, a menudo, se ignoraban mis preferencias”¹⁶.

La principal consecuencia de inequidad de género en la atención sanitaria origen de las desigualdades de género, en perjuicio de las mujeres, es la demora en el diagnóstico desde el comienzo de los síntomas y signos, como se ha observado en el caso del infarto agudo de miocardio y en otras enfermedades, como por ejemplo en la espondiloartritis^{17,18} o la enfermedad inflamatoria intestinal¹⁹.

También, hay evidencias de demora en el acceso a una medicina especializada²⁰, y de confusiones del diagnóstico hasta tener el certero^{18,19}, todas ellas dilatan la detección precoz que, como consecuencia, demoran a su vez el acceso a las terapias existentes, impactando en la calidad de vida productiva y reproductiva²¹.

5. El esfuerzo terapéutico, en buena parte si no toda, dependiente del esfuerzo diagnóstico

Desigualdad en el esfuerzo terapéutico. Las diferencias según el sexo pueden ocultar desigualdades de género

El estudio realizado en 780.566 habitantes de Asturias puede servir de ejemplo. Recientemente publicado en la revista *Gaceta Sanitaria*, tenía el objetivo de determinar las diferencias, según el sexo, de la magnitud y la complejidad por enfermedades crónicas en la población adulta asturiana en el año 2022, y analizar la atención sanitaria recibida por estas enfermedades en ambos sexos. Para ello, se realizó un estudio transversal poblacional en mayores de 14 años con al menos un diagnóstico de enfermedad crónica.

Los resultados mostraron que, en atención primaria, se registraron un 89,9% de mujeres y un 82,1% de hombres con al menos una enfermedad crónica, siendo la media de enfermedades crónicas superior en mujeres (4,36) que en hombres (3,22) ($p < 0,001$), así como el índice de complejidad: hombres 4,56 y muje-

res 5,85 ($p < 0,001$). El resultado que más ha llamado la atención es que, pese a la mayor frecuencia y complejidad de las enfermedades crónicas en mujeres, la probabilidad de hospitalización es superior en los hombres en 13 de las 14 patologías estudiadas (85%), lo que supone un perfil de atención desigual en el ámbito de ingresos hospitalarios, que la literatura científica relaciona con sesgos de género en la atención sanitaria²².

El dolor crónico y su relación con las normas de género

Habitualmente, en medicina se valora más un signo objetivo que un síntoma. El esfuerzo diagnóstico para objetivar los signos clínicos de un determinado malestar está influido por las palabras y expresiones comunes para describir los síntomas utilizados por quienes los padecen. Hecho que coincide (o no) con el lenguaje de los libros de texto, lo que puede confundir el proceso diagnóstico.

Un estudio realizado en la Universidad de Oxford (Reino Unido) a partir de un amplio corpus de narrativas de salud y enfermedad recogido por el Grupo de Investigación de Experiencias sobre Salud detectó que las mujeres y los hombres informan sobre el dolor de forma significativamente diferente cuantitativa y cualitativamente, al ser sus repertorios léxicos distintos y de acuerdo con los estereotipos sociales dominantes. Las mujeres refieren al dolor con más frecuencia, con un repertorio léxico más amplio. Utilizan referencias más específicas y fácticas, y palabras cognitivas y psicológicas. Mientras que los hombres utilizan menos descriptores en general. La mayoría fueron muy emotivos, lo que sugiere que informan del dolor cuando se hace insoportable, con ausencia de referencias a procesos psicológicos en los relatos, estando centrada su atención en los analgésicos²³.

Más allá de las diferencias en las narrativas, además, según los resultados de una revisión realizada por académicas nórdicas sobre el dolor crónico y su relación con los sesgos de género en la atención sanitaria, las normas de género actúan en hombres y mujeres con dolor, influyen en el afrontamiento del dolor de distinta forma en hombres y mujeres; y debido a estas normas de género, se producen sesgos en el tratamiento. Destacan el esfuerzo que tienen que hacer las mujeres por la legitimidad del dolor expresado, la importancia de la apariencia física y los sesgos de género en las terapias del dolor²⁴.

Los signos objetivos

Son varios los temas de interés relacionados con las pruebas diagnósticas, pues se ha observado:

- Menor realización de pruebas en las mujeres, y no solo en el ampliamente demostrado diagnóstico de las enfermedades cardiovasculares. Es el caso en España de la menor realización de pruebas diagnósticas a las mujeres con ictus en su fase aguda, pese a ser la primera causa de muerte²⁵, o en el ámbito internacional, la detección de menor frecuencia de pruebas en las trabajadoras sanitarias respecto a sus colegas hombres, en el estudio de cohortes holandés sobre enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) *Lifelines COVID-19*²⁶.
- Cuestiones relativas a la validación de las pruebas diagnósticas por mejorar, pues existen pruebas donde los valores de normalidad y anormalidad de los laboratorios son y pueden ser los mismos por sexo, pero falta investigación de evaluación de pruebas diagnósticas según el sexo para establecer los puntos de corte de normalidad también en mujeres. En la hipercolesterolemia familiar, por ejemplo, una enfermedad considerada sobre todo de hombres hasta fechas recientes, las mujeres han sido infradiagnosticadas al utilizar criterios diagnósticos homogéneos sin considerar diferencias fisiológicas en el metabolismo lipídico según el sexo²⁷. O bien, asumir la sensibilidad y la especificidad de una prueba igual en ambos sexos puede conducir a un diagnóstico erróneo. Es el caso de la mayor prevalencia de la enfermedad renal crónica grave en mujeres, debida en parte a la inexactitud de las ecuaciones que estiman el filtrado glomerular renal²⁸.

Todos estos factores, entre otros, pueden abocar en una menor prescripción de fár-

macos en mujeres respecto a los hombres. En una revisión sistemática junto con un metaanálisis, se detectó que los dos índices de medición de la actividad de la enfermedad en el caso de la espondiloartritis discriminan de forma diferente según el sexo (índice de Bath de actividad de la espondilitis anquilosante [BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*] y puntuación de actividad de la enfermedad de la espondilitis anquilosante [ASDAS, *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*]). En los metaanálisis: BASDAI detectó diferencias significativas entre mujeres y hombres (diferencia media: 0,55; intervalo de confianza del 95%, 0,46-0,65; $p < 0,00001$), pero ASDAS no identificó diferencias medias significativas entre sexos (diferencia media: 0,04; intervalo de confianza del 95%, de -0,05 a 0,12; $p = 0,38$). Los diferentes componentes y pesos en BASDAI y ASDAS influyen en sus valores. BASDAI puede verse afectado por la fatiga y, en manifestaciones predomi-

nantemente periféricas, como la entesitis, y ASDAS puede no ser lo suficientemente sensible para detectar actividad. Esto puede representar un sesgo de género desfavorable para las mujeres, porque la espondiloartritis periférica es más común en mujeres que en hombres²⁹.

Es más, indagando en las características de ambos índices, se detectó que estaban validados con muestras de población de pacientes predominantemente con espondiloartritis axial, pese a que otras formas de espondiloartritis pueden coexistir, como la periférica, que es, como se ha comentado, la más frecuente en mujeres³⁰. Tiene implicación este resultado, pues no siendo el único criterio, el índice de actividad de una enfermedad se encuentra entre los criterios para la selección del tipo de terapia, entre otras, la farmacológica.

6. Sexo y género en las fuentes de información y en los protocolos. ¿Invisibilidad hasta cuándo?

La ausencia de información por sexo es el primer sesgo de género. Si la literatura científica no estratifica por sexo, la información difícilmente tendrá incidencia en una práctica profesional eficaz. Ya se ha comentado la falta de información por sexo en las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, y el beneficio que reportaría tenerla.

En el caso de la COVID-19³¹, por ejemplo, la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica solo publicó información sobre signos y síntomas clínicos desagregados por sexo entre el comienzo de la pandemia y la mitad del mes de mayo del mismo año 2020, lo que en una crisis sanitaria tiene consecuencias en la calidad de la vigilancia epidemiológica y supuso la pérdida de una oportunidad de caracterizar una enfermedad desconocida³².

La llamada “tiranía de lo urgente” ha sido el argumento principal para la ausencia de datos estadísticos por sexo³³, que supone una falta de rigor científico, y además contravenir la Ley Orgánica 3/2007 para la igualdad efec-

tiva de mujeres y hombres, en la que explícitamente indica que los datos producidos por las Administraciones públicas deberán estar adecuadamente estratificados por sexo³⁴.

El beneficio que aportan las fuentes de información sanitarias según el sexo, tanto si son de base individual (historias clínicas, registros...) como las estadísticas sanitarias con información poblacional, de variables biológicas y dimensiones de género, no solo es para beneficios de las mujeres, sino que también interesa a los hombres. El profesor de epidemiología de la Universidad de Harvard (Estados Unidos), Ichiro Kawachi, lideró una investigación sobre la relación entre el indicador del estatus social de las mujeres según cada Estado del país y la mortalidad, con la hipótesis de que las desigualdades en salud entre hombres y mujeres dependen de su situación social, la cual varía según las zonas o las regiones geopolíticas. El principal resultado fue que, en los Estados con mayor número de mujeres con buen estatus social, se producía menor mortalidad total y específica tanto en las mujeres como en los hombres³⁵.

Para finalizar, una llamada sobre los protocolos asistenciales. Durante un estudio de casos sobre sesgos cognitivos y de género financiado por el Instituto de las Mujeres en el año 2022, desarrollado mediante una estrategia cualitativa (una encuesta *online* y la realización de grupos de discusión), se les preguntó a los médicos de atención primaria de salud participantes sobre el conocimiento que tenían acerca de la distinta farmacogenética, farmacocinética y farmacodinamia según el sexo. Todos afirmaron tenerlo. Pero ninguno aplicaba este conocimiento en el cálculo de las dosis a la hora de prescribir, por no estar, según dichos profesionales, incorporado en el protocolo el cálculo de la dosis según el sexo, además de por la relación peso/talla.

En conclusión, algo más de 30 años después de las primeras evidencias científicas sobre sesgos de género en la atención sanitaria, estos se mantienen, pese al abundante conocimiento existente³⁶.

Siendo el sexo una variable fundamental de la fisiología humana, rara vez se considera en el diseño de estudios fisiológicos básicos, lo que es contradicción científica que el sexo del material experimental sea frecuentemente ignorado en una era de genómica y atención

a la salud personalizada. Los comportamientos de mujeres y hombres (determinados por estereotipos incorporados durante la socialización) impactan en el cuerpo (células, hormonas y órganos), y estos, en dichos comportamientos. Esta interacción sexo/género produce diferencias en la expresión de los estados de salud/enfermedad. Múltiples enfermedades se expresan de forma diferente en hombres y mujeres. No considerarlo produce sesgos de género asistenciales en perjuicio de las mujeres. Las innovaciones de género contribuyen a repensar por qué y cómo los sesgos de género inducen a conceptos erróneos de ciertas enfermedades³⁷.

Recomendaciones. Investigación para legitimar y actuar

Para contribuir a la salud de las mujeres, y también de los hombres, contamos con la fortaleza que supone generar nuevo conocimiento desde la perspectiva de la interacción sexo-género, y es esencial publicarlo en revistas del mejor factor de impacto posible. Enumeramos algunas recomendaciones en la Tabla 1.

T01

Tabla 1.
Recomendaciones.
Investigación para
legitimar y actuar

1. Realizar revisiones sistemáticas y metaanálisis.
2. Analizar las limitaciones en las investigaciones/artículos publicados: las explícitamente establecidas por los hombres y mujeres autores y otras limitaciones que se observen.
3. Estratificar los resultados por sexo, estudiar las interacciones entre el sexo/género con otras dimensiones relevantes para los objetivos de la investigación.
4. Identificar cómo fueron establecidos los puntos de corte de normalidad/anormalidad para las mujeres en las pruebas diagnósticas: ¿se establecieron a partir del estudio de muestras de mujeres? ¿o de muestras de hombres y con posterioridad se aplicaron a las mujeres?
5. Evaluar la eficacia y la efectividad de los protocolos diagnósticos de acuerdo con el sexo.

7. Bibliografía

1. Pott J, Kheirkhah A, Gadin JR, Kleber ME, Delgado GE, Kirsten H, *et al.* Sex and statin-related genetic associations at the PCSK9 gene locus: results of genome-wide association meta-analysis. *Biol Sex Differ.* 2024;15(1):26.
2. Wiltshire CN, Kouri N, Wanna CP, Minton ST, France JM, Reda MH, *et al.* Resting heart rate associations with violence exposure and posttraumatic stress symptoms: sex differences in children. *Biol Sex Differ.* 2024;15(1):28.
3. Crenshaw K. Demarginalizing the intersection of race and sex: A black feminist critique of antidiscrimination doctrine, feminist theory and antiracist politics. En: Maschke K. *Feminist legal theories.* New York: Routledge; 2013. p. 23-51.
4. Sisonke Msimang. AWID Forum "Reinventing Globalization". En: Association for Women's Rights in Development. *Women's Rights and Economic Change.* 2014;9:6.
5. Ingalhalikar M, Smith A, Parker D, Satterthwaite TD, Elliott MA, Ruparel K, *et al.* Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(2):823-8.
6. Oliveira-Pinto AV, Santos RM, Coutinho RA, Oliveira LM, Santos GB, Alho AT, *et al.* Sexual dimorphism in the human olfactory bulb: females have more neurons and glial cells than males. *PLoS One.* 2014;9(11):e111733.
7. Dance A. Why the sexes don't feel pain the same way. *Nature.* 2019;567(7749):448-50.
8. Sorge RE, Mapplebeck JC, Rosen S, Beggs S, Taves S, Alexander JK, *et al.* Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice. *Nat Neurosci.* 2015;18(8):1081-3.
9. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in health. Science & Society Series on Sex and Science. *EMBO Rep.* 2012;13(7):596-603.
10. Healy B. The Yentl syndrome. *N Engl J Med.* 1991; 325(4):274-6.
11. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Bairey Merz CN, Chieffo A, Figtree GA, *et al.* The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet.* 2021;397(10292):2385-438.
12. Park MN, Kim SE, Choi S, Chang Y, Kim H, Lee HE, *et al.* Sex reporting of cells used in cancer research: A systematic review. *FASEB J.* 2024;38(6):e23552.
13. Ma J, Yao Y, Tian Y, Chen K, Liu B. Advances in sex disparities for cancer immunotherapy: unveiling the dilemma of Yin and Yang. *Biol Sex Differ.* 2022;13(1):58.
14. Lenhart S. Gender discrimination: A health and career development problem for women physicians. *J Am Med Women Assoc.* 1993;48(55):155-9.
15. Ruiz MT, Verbrugge LM. A two-way view of gender bias in medicine. *J Epidemiol Community Health.* 1997;51(2):106-9.
16. Call for evidence outcome Results of the 'Women's Health - Let's talk about it' survey. [Internet]. En: Gov. uk. GOV.UK. Department of Health & Social Care.

- [Actualización 13 Abr 2022]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/consultations/womens-health-strategy-call-for-evidence/outcome/results-of-the-womens-health-lets-talk-about-it-survey>
17. Jovaní 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 Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2017;44(2):174-83.
 18. Jovaní 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.
 19. Sempere L, Bernabeu P, Cameo J, Gutiérrez A, García MG, García MF, *et al*. Gender Biases and Diagnostic Delay in Inflammatory Bowel Disease: Multicenter Observational Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29(12):1886-94.
 20. Lehti A, Fjellman-Wiklund A, Stålnacke BM, Hammarström A, Wiklund M. Walking down 'Via Dolorosa' from primary health care to the specialty pain clinic - patient and professional perceptions of inequity in rehabilitation of chronic pain. *Scand J Caring Sci*. 2017;31(1):45-53.
 21. Blasco-Blasco M, Ruiz-Cantero MT, Juárez-Herrera Y Cairo LA, Jovaní V, Pascual E. Sex and Gender Interactions in the Lives of Patients with Spondyloarthritis in Spain: A Quantitative-qualitative Study. *J Rheumatol*. 2017;44(10):1429-35.
 22. Suárez Álvarez Ó, Ruiz-Cantero MT. Morbilidad por enfermedades crónicas y su atención sanitaria en Asturias: análisis de género. *Gac Sanit*. 2023;37:102334.
 23. Jaworska S, Ryan K. Gender and the language of pain in chronic and terminal illness: A corpus-based discourse analysis of patients' narratives. *Soc Sci Med*. 2018; 215:107-14.
 24. 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;2018:6358624.
 25. Giralt D, Domingues-Montanari S, Mendioroz M, Ortega L, Maisterra O, Perea-Gainza M, *et al*. The gender gap in stroke: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2012;125(2):83-90.
 26. Ballering AV, Oertelt-Prigione S, Olde Hartman TC, Rosmalen JGM; Lifelines Corona Research Initiative. Sex and Gender-Related Differences in COVID-19 Diagnoses and SARS-CoV-2 Testing Practices During the First Wave of the Pandemic: The Dutch Lifelines COVID-19 Cohort Study. *J Womens Health*. 2021;30(12):1686-92.
 27. Zamora A, Masana L, Comas-Cufí M, Vila À, Plana N, García-Gil M, *et al*. Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population-Prevalence and clinical data from 2.5 million primary care patients. *J Clin Lipidol*. 2017;11(4):1013-22.
 28. Arenas Jiménez MD, Martín-Gómez MA, Carrero JJ, Ruiz Cantero MT. Nephrology from a gender perspective. *Nefrologia*. 2018;38(5):463-5.
 29. Blasco-Blasco M, Castrejón I, Jovaní V, Pascual E, Ruiz-Cantero MT. Reviewing Disease Activity Indices in Spondyloarthritis From the Sex Perspective: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2021;48(9):1395-404.
 30. Rudwaleit M, Van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, *et al*. The development of Assessment of Spondyloarthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83.
 31. Ruiz Cantero MT. Las estadísticas sanitarias y la invisibilidad por sexo y de género durante la epidemia de COVID-19. *Gac Sanit*. 2021;35(1):95-8.
 32. Llobera Ribera C, Ruiz-Cantero MT, García-Calvente M, Torrell G, González Bermejo D, Olmedo C, *et al*. Respuesta a la crisis sanitaria de la COVID-19 desde la perspectiva de género: lecciones aprendidas. *Gac Sanit*. 2024;38:102358.
 33. Smith J. Overcoming the 'tyranny of the urgent': integrating gender into disease outbreak preparedness and response. *Gender & Development*. 2019; 27(2):355-69.
 34. Jefatura del Estado. Ley Orgánica 3/2007, de 22 de marzo, para la igualdad efectiva de mujeres y hombres. *BOE*. 2007;71. [Actualización 7 Sep 2022].
 35. Kawachi I, Kennedy BP, Gupta V, Prothrow-Stith D. Women's status and the health of women and men: a view from the States. *Soc Sci Med*. 1999;48(1):21-32.
 36. Ruiz Cantero MT, coord. *Perspectiva de género en medicina*. Monografías 39. Barcelona: Fundación Dr. Antoni Esteve; 2019.
 37. Gendered Innovations in Science, Health & Medicine, Engineering, and Environment. [Internet]. Stanford University. Disponible en: <https://genderedinnovations.stanford.edu/>



2

Perspectiva de género y problemas de salud relacionados con los medicamentos

Montserrat Rodríguez Reyes



Montserrat Rodríguez Reyes

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Servicio de Farmacia. Hospital Clínic de Barcelona.

Índice

1. Introducción
2. Diferencias biológicas entre hombres y mujeres que condicionan la farmacocinética y la farmacodinamia
3. Diferencias en la farmacocinética
4. Diferencias en la farmacodinamia
5. Implicaciones clínicas
6. Influencia del género en la terapia farmacológica
7. Bibliografía

1. Introducción

Durante muchos años, el enfoque de la investigación y la práctica médica respecto a las mujeres se denominó “medicina del bikini”, porque se consideraba que lo único que diferenciaba a las mujeres de los hombres eran aquellas partes del cuerpo que podían cubrirse con esta prenda de baño¹.

Además, por un principio de seguridad, se excluyeron a las mujeres en edad fértil de los ensayos clínicos, convirtiendo la fisiología masculina en el referente de la especie para el desarrollo de nuevos fármacos. En la misma línea, el desarrollo preclínico en animales también ha priorizado el sexo masculino con el argumento de que las fluctuaciones hormonales asociadas al ciclo menstrual pueden ser factores confusores en la investigación¹.

Quizás como resultado de esta falta de consideración del sexo en la investigación, un informe del Gobierno de Estados Unidos encontró que ocho de los diez medicamentos retirados del mercado entre 1997 y 2000 causaron más efectos adversos en mujeres que en hombres².

También existen alertas de seguridad dirigidas al sexo femenino, como, por ejemplo, la nota publicada por la Food and Drug Administration (FDA) en 2013 sobre el riesgo incrementado de somnolencia diurna tras el uso de zolpidem en mujeres, que aconsejaba utilizar una dosis menor en este grupo³.

Sin embargo, la mayoría de alertas destinadas a la mujer se centran en el potencial teratogénico del medicamento en cuestión o bien en los efectos adversos de medicamentos que consume mayoritariamente el sexo femenino, como son los anticonceptivos⁴.

La mayor prevalencia de efectos adversos en el sexo femenino se ha podido confirmar en muchos otros estudios. Por ejemplo, un estudio, que incluyó 500.000 pacientes durante un periodo de 15 años, observó que las mujeres tenían entre un 43 y un 69% más de probabilidad de sufrir una reacción adversa a 48 medicamentos diferentes, de diversos grupos terapéuticos, respecto a los hombres⁵.

Pero el sexo del paciente no solo influye en la respuesta a la farmacoterapia, también condiciona el acceso al sistema sanitario y la obtención de un diagnóstico.

Esto es debido principalmente a dos factores: que ciertas enfermedades son más frecuentes en uno de los sexos, lo que puede llevar a una mayor atención y precisión en el diagnóstico para ese grupo específico (por ejemplo, el lupus se diagnostica con mayor facilidad en las mujeres por su mayor prevalencia en este género); y a que algunas enfermedades pueden manifestarse de manera diferente según el sexo, con las mujeres experimentando síntomas menos típicos que, a menudo, resultan en diagnósticos tardíos o

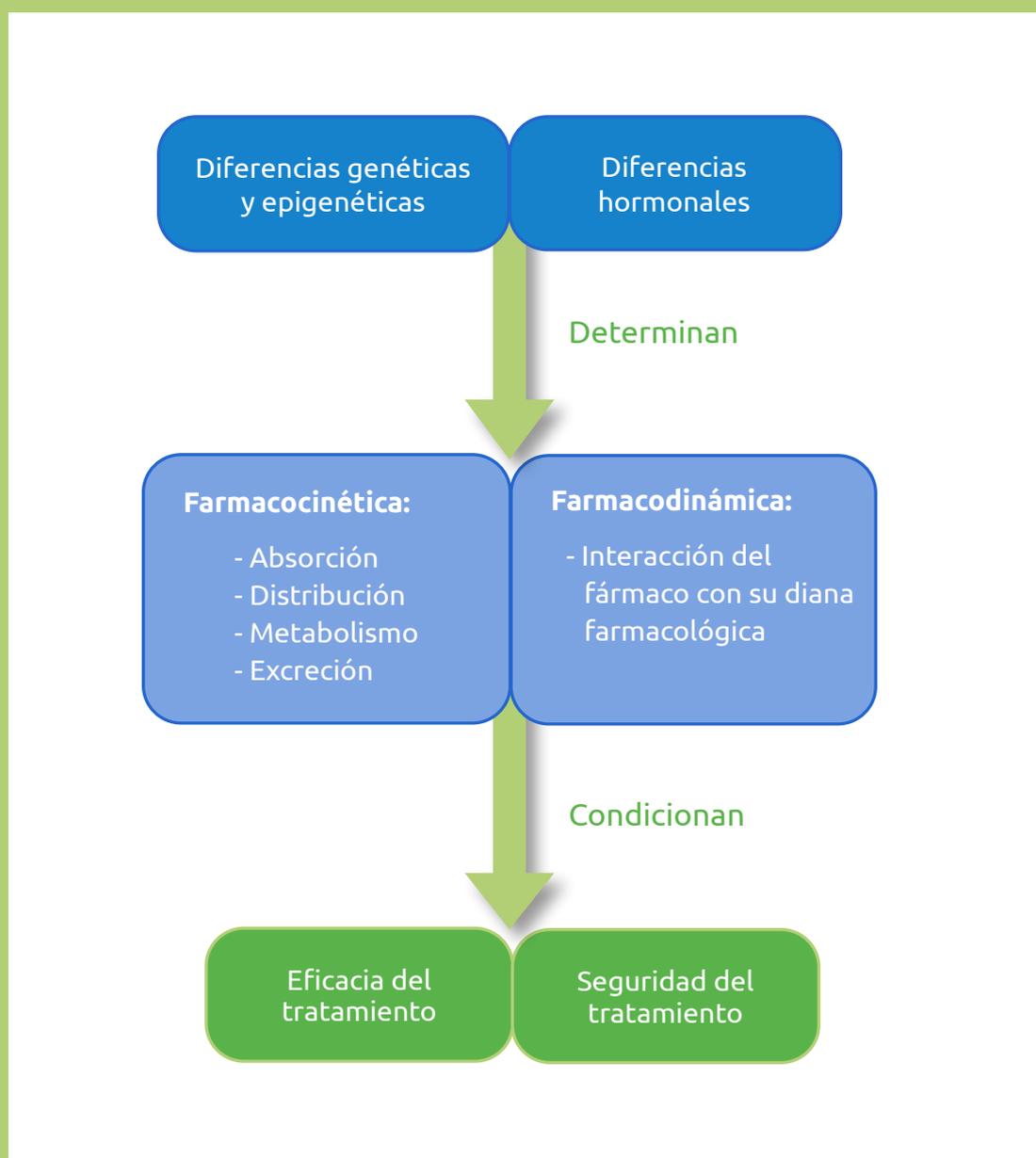
incorrectos (por ejemplo, las mujeres pueden experimentar síntomas atípicos de infarto de miocardio, como náuseas o fatiga)⁶.

En la era de la medicina personalizada y de precisión, se debería tener en mayor consideración las diferencias de género, ya que condicionan la respuesta a los fármacos y su toxicidad. En este capítulo, se revisan los factores biológicos que diferencian a hombres y mujeres, la influencia que estos tienen en la farmacocinética y la farmacodinamia y las implicaciones clínicas que suponen (Figura 1). Asimismo, se revisan brevemente los factores no biológicos que intervienen en la respuesta a los fármacos, como son los determinantes socioculturales.

F01

Figura 1.

Las diferencias biológicas entre sexos determinan la farmacocinética y la farmacodinámica, y estas a su vez condicionan la eficacia y la seguridad del tratamiento.



2. Diferencias biológicas entre hombres y mujeres que condicionan la farmacocinética y la farmacodinamia

Se han descrito una serie de factores biológicos que son característicos de cada sexo, que pueden ser responsables en gran medida de las diferencias en cuanto a la farmacocinética y la farmacodinamia entre hombres y mujeres. Estas diferencias, a su vez, afectarán al efecto terapéutico y la toxicidad de los medicamentos.

Diferencias genéticas y epigenéticas

Las mujeres tienen dos cromosomas X (XX) y los hombres tienen un cromosoma X y un Y (XY). Por lo tanto, el cromosoma Y solo está presente en el sexo masculino y se ha documentado que contiene algunos genes ausentes en la mujer y otros genes que, aunque son homólogos a los que se encuentran en el cromosoma X, se expresan de forma diferente⁷.

En las mujeres, se produce de forma natural un proceso llamado inactivación del cromosoma X. Consiste en que uno de los dos cromosomas X es inactivado durante el desarrollo embrionario para evitar que el sexo femenino tenga el doble de productos génicos del cromosoma X que el sexo masculino. Sin embargo, se conoce que hasta un 30% de los genes del cromosoma X escapan a la inactivación y, en consecuencia, las mujeres presentan una mayor expresión de estos genes⁸.

El ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial, a diferencia del ADN nuclear, se hereda siempre de la madre, debido a que, durante la fecundación, el gameto que aporta las mitocondrias es el óvulo. Si el ADN mitocondrial contiene mutaciones perjudiciales para el sexo femenino, puede reducir la esperanza de vida de la mujer y su probabilidad de tener descendencia, por ello las mutaciones perjudiciales para la mujer son menos prevalentes. En cambio, las mutaciones perjudicia-

les para el hombre no afectan a la mujer, y esta las transmitirá a la descendencia. Este fenómeno se conoce como la “maldición de la madre”⁸.

Las modificaciones epigenéticas consisten en cambios en las histonas que acompañan al ADN y la metilación del propio ADN. Aunque no alteran la secuencia de nucleótidos del ADN, afectan a la expresión génica y se pueden heredar. Se conoce que parte de estas modificaciones también son diferentes según el sexo⁸.

Un estudio de 131 concentraciones de metabolitos séricos (incluyendo aminoácidos, fosfatidilcolinas y azúcares, entre otros) en más de 3.300 individuos reveló diferencias significativas entre hombres y mujeres para 102 de estos metabolitos, y pudieron relacionar estas diferencias con los genomas de cada sexo⁹.

Todas estas diferencias en la expresión genética entre hombres y mujeres influyen en que tanto la morfología (Tabla 1)¹⁰ como la fisiología de ambos sean diferentes y, por ende, la farmacocinética y farmacodinamia también lo son.

Diferencias hormonales

La testosterona es la principal hormona sexual masculina, y el estradiol y la progesterona son las femeninas. Estas hormonas con-

dicionan la composición corporal, dotando al hombre de mayor masa magra, pero con menor masa grasa respecto a la mujer, también pueden intervenir en la expresión de enzimas metabolizadoras de fármacos e incluso en el aclaramiento renal¹¹.

Diferencias durante el embarazo

En el embarazo, también se producen cambios hormonales que pueden alterar los procesos farmacocinéticos, y además se suman el líquido amniótico y el feto como compartimientos adicionales, lo que aumenta el volumen de distribución aparente de determinados fármacos¹².

Durante el embarazo, el gasto cardíaco aumenta y la tasa de filtración glomerular se incrementa un 50% hasta dos meses tras el parto. Esto hace que aumente el aclaramiento de los fármacos que se excretan inalterados en orina, como la heparina. Por otro lado, se observa un aumento de la actividad de algunas enzimas hepáticas, como por ejemplo el CYP2D6, lo que resulta en un mayor metabolismo de algunos fármacos y un descenso de sus concentraciones respecto a mujeres no embarazadas, como ocurre con el metoprolol. También hay que tener en cuenta que tanto el feto como la placenta tienen capacidad de metabolizar fármacos, por lo que participan en los cambios farmacocinéticos que acontecen durante el embarazo¹³.



Parámetro	Hombre adulto	Mujer adulta
Peso corporal (kg)	78	68
Altura (cm)	176	162
Superficie corporal (m ²)	1,8	1,6
Agua corporal total (L)	42,0	29,0
Agua extracelular (L)	18,2	11,6
Agua intracelular (L)	23,8	17,4

Tabla 1.

Diferencias anatómicas entre hombres y mujeres.

3. Diferencias en la farmacocinética

Absorción

La motilidad gastrointestinal se ve afectada por las hormonas sexuales, haciendo que sea más lenta en las mujeres². El mayor tiempo de vaciado gástrico e intestinal en las mujeres sugiere que deberían esperar más tiempo después de comer para tomar aquellos medicamentos que se administran con el estómago vacío, en comparación con los hombres¹⁴.

De igual forma, la secreción gástrica y su acidez es menor en las mujeres (pH 2,59) que en los hombres (pH 1,92). El pH gástrico más elevado en las mujeres puede aumentar la ionización de los ácidos débiles, como el ácido acetilsalicílico, dificultando su absorción, mientras que disminuye la ionización de bases débiles, como la cafeína, aumentando su absorción¹⁰.

La expresión de las enzimas gastrointestinales también difiere según el sexo. Se ha descrito que la actividad del alcohol deshidrogenasa gástrica es mayor en hombres que en mujeres, lo que conlleva concentra-

ciones de alcohol en sangre mayores en las mujeres².

Algunas isoenzimas intestinales del citocromo P450 muestran una menor expresión en la mujer. En consecuencia, las concentraciones séricas de algunos fármacos, como el midazolam o el verapamilo, son mayores en la mujer respecto al hombre².

Por otra parte, la actividad de algunos excipientes puede diferir entre hombres y mujeres. La biodisponibilidad de la ranitidina y la cimetidina aumenta en los hombres si contienen entre sus excipientes polietilenglicol, en cambio en las mujeres, el polietilenglicol no incrementa la biodisponibilidad de los antihistamínicos H₂¹⁵.

Existe poca información sobre la influencia del sexo en la absorción por vías de administración diferentes a la oral, pero la distinta composición de los tejidos dérmicos, subcutáneos y musculares entre hombres y mujeres hace presuponer que los fármacos administrados por estas vías también serán absorbidos en diferente medida.

Distribución

La composición corporal de la mujer se diferencia claramente de la del hombre. Su volumen de agua corporal total, agua extracelular e intracelular, son inferiores, así como el volumen sanguíneo, la cantidad de glóbulos rojos, el gasto cardíaco y la tasa de flujo sanguíneo de los órganos. Todos estos parámetros condicionan el volumen de distribución de los fármacos¹⁶.

Como se ha mencionado anteriormente, las mujeres presentan mayor cantidad de masa grasa y menor de masa magra respecto al hombre. Por lo tanto, los fármacos hidrosolubles presentarán un volumen de distribución mayor en los hombres porque tienen mayor masa magra y volumen total de agua corporal. Por el contrario, los fármacos liposolubles mostrarán un volumen de distribución superior en la mujer porque tienen un mayor porcentaje de masa grasa, y esto puede conllevar su acumulación y riesgo de toxicidad¹⁷ (Tabla 2)¹⁸.

Otro factor que condiciona la distribución de los medicamentos es su unión a proteínas plasmáticas. Los estrógenos, tanto endógenos como exógenos, disminuyen los niveles de α -1-glicoproteína ácida. Esta proteína plasmática es el principal transportador de los fármacos básicos, y su disminución debería aumentar la cantidad de fármaco libre, sin embargo, no se ha podido demostrar en pacientes que recibían verapamilo o disopiramida a la vez que terapia hormonal sustitutiva o anti-conceptivos¹⁹.

Por el contrario, los estrógenos aumentan la concentración sérica de las globulinas fijadoras de hormonas, como aquellas que transportan hormonas sexuales, corticoides o tiroxina. Res-

pecto a la albúmina sérica, que es la principal transportadora de fármacos ácidos, su concentración y afinidad no varía entre sexos²⁰.

Metabolismo

Existen dos tipos generales de reacciones metabólicas, las de fase I, que suelen ser de oxidación, reducción o hidrólisis; y las de fase II, en las que el fármaco se conjuga con sustancias endógenas, como el ácido glucurónico, el sulfato o el glutatión.

Las enzimas del citocromo P450 (CYP) participan en las reacciones de fase I. Mientras que las isoenzimas CYP1A2 y CYP2D6 presentan una mayor actividad en el sexo masculino, la isoenzima CYP3A4 tiene una actividad entre un 20 y un 40% superior en las mujeres comparado con los hombres. Estas diferencias son de particular relevancia, ya que la isoenzima CYP3A4 participa en el metabolismo de casi la mitad de los fármacos. Además, también se encarga de metabolizar las hormonas sexuales esteroides y, por ello, su actividad está influenciada por estas hormonas, ya sean endógenas o exógenas¹¹ (Tabla 3).

El metabolismo hepático también depende del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo hepático, y ambos son menores en el sexo femenino²⁰.

En cuanto a las reacciones de fase II, encontramos que presentan una mayor actividad en los hombres, por lo que las concentraciones séricas de los fármacos sometidos a conjugación, como propranolol o labetalol, estarán aumentadas en el sexo masculino¹¹.

Un estudio realizado con muestras de hígado humano masculino (n = 234) y femenino

T02

Tabla 2.

Ejemplos de fármacos hidrosolubles y liposolubles y su comportamiento según el sexo.

Fármacos hidrosolubles	Comportamiento	Fármacos liposolubles	Comportamiento
Levodopa Morfina Cimetidina Digoxina Aminoglucósidos Vancomicina Betalactámicos Polimixinas Flucitosina Fluconazol Aciclovir	Presentan un volumen de distribución mayor en el hombre, porque tienen un mayor porcentaje de masa magra y de volumen de agua corporal total	Tiopental Amitriptilina Diacepam Clometiazol Fluoroquinolonas Linezolid Metronidazol Macrólidos Tetraciclina Anfotericina B Inhibidores de la proteasa	Presentan un volumen de distribución superior en la mujer porque tienen un mayor porcentaje de masa grasa, y esto puede conllevar su acumulación y riesgo de toxicidad

T03

Tabla 3.

Actividad de algunas isoenzimas del citocromo P450 según el sexo.

Actividad	CYP1A2	CYP2D6	CYP3A4
	Menor en las mujeres	Menor en las mujeres	Mayor en las mujeres
Ejemplos de sustratos	Clopidogrel, propranolol	Flecainida, mexiletina, propafenona, betabloqueantes	Diltiacem, nifedipino, amiodarona, la mayoría de estatinas
Comentario	La concentración sérica de estos medicamentos será más alta en la mujer	Se ha documentado mayor toxicidad de los antiarrítmicos en la mujer	La concentración sérica de estos medicamentos estará influida por las hormonas sexuales

(n = 193), que analizó 374 enzimas y transportadores metabolizadores de fármacos, identificó 77 genes que mostraron expresión diferencial según el sexo²¹.

Excreción

La excreción renal depende principalmente de la filtración glomerular, y esta es mayor en los hombres respecto a las mujeres, en consecuencia, los fármacos que se excretan inalterados por orina, como la gabapentina, la pregabalina, las cefalosporinas o las fluoroquinolonas, se eliminan más lentamente en las mujeres¹⁹.

Para el cálculo de la tasa de filtración glomerular, se debe tener en cuenta el peso, que suele ser mayor en los hombres, y el nivel de

creatinina sérica, que también suele ser mayor en el sexo masculino debido a su mayor masa muscular. No obstante, en un estudio de la excreción renal de metotrexato en pacientes con artritis reumatoide, se detectó que era un 17% inferior en las mujeres, pese a haber ajustado el cálculo con el peso y la creatinina. Por ello, es de gran importancia que los fármacos con estrecho margen terapéutico se dosifiquen acorde a todas las características del paciente¹⁹.

Los transportadores presentes en el riñón también intervienen en el proceso de excreción renal. En un estudio realizado en riñón humano, se detectó que 21 de los 23 genes analizados codificantes de transportadores de fármacos se expresaban en mayor medida en los hombres²².

4. Diferencias en la farmacodinamia

Existe menos información sobre las diferencias farmacodinámicas entre hombres y mujeres en comparación con las diferencias farmacocinéticas.

Receptores de la endotelina

Los hombres tienen una mayor densidad de receptores de la endotelina en comparación con las mujeres. Por ello, las mujeres con hipertensión arterial pulmonar responden mejor a la dosis habitual de los antagonistas de la endotelina, como ambrisentán o bosentán, en comparación con los hombres²³.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Las mujeres premenopáusicas muestran cierto grado de protección frente a las enfermedades cardiovasculares. Debido a que esta protección se debilita tras la menopausia, se cree que las hormonas sexuales desempeñan un papel importante en la patogénesis de las

enfermedades cardiovasculares, y se postula que lo hacen a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona²⁴.

Los estrógenos aumentan los niveles de angiotensinógeno, pero disminuyen los de renina, la actividad de la enzima convertidora de angiotensina, la densidad del receptor tipo 1 de la angiotensina II y la producción de aldosterona. El papel de los andrógenos está poco estudiado, pero se cree que la testosterona puede aumentar la actividad de la enzima convertidora de angiotensina y de la renina²⁴.

Todas estas diferencias hacen que la respuesta al tratamiento farmacológico contra la hipertensión sea diferente en ambos sexos, de igual forma que ocurre entre distintas razas.

Electrofisiología del corazón

Una de las principales diferencias cardiacas entre hombres y mujeres es que el sexo fe-

menino presenta intervalos QT más prolongados, esto se relaciona con la acción de las hormonas sexuales y es un factor de riesgo para el síndrome de QT largo, que puede ser inducido por ciertos fármacos (Tabla 4)²⁵.

El dimorfismo sexual en la expresión de los canales iónicos cardiacos hace que los hombres tengan mayor riesgo de sufrir muerte súbita y síndrome de Brugada, el cual puede ser inducido por determinados fármacos (Tabla 4)²⁵.



Tabla 4.
Fármacos inductores del síndrome del QT largo y del síndrome de Brugada.

	Síndrome del QT largo	Síndrome de Brugada
Riesgo	Mayor en las mujeres	Mayor en los hombres
Ejemplos de fármacos que pueden inducirlo	Antihistamínicos Quinolonas Antipsicóticos Macrólidos Azoles Sotalol Amitriptilina Fluoxetina Sertralina Sumatriptán Metadona	Amiodarona Propranolol Carbamacepina Fluoxetina Nifedipino Clomipramina Litio Clonacepam Fenotiacina Diltiacem Propofol

5. Implicaciones clínicas

Los dimorfismos sexuales descritos en los anteriores apartados hacen que hombres y mujeres presenten diferente grado de respuesta y de toxicidad a determinados medicamentos.

Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico (Aspirina®) reduce el riesgo de accidentes cerebrovasculares en las mujeres, pero no modifica su riesgo de infarto de miocardio o muerte por eventos cardiovasculares²⁶. En esta misma línea, un metaanálisis concluyó que el ácido acetilsalicílico reduce el síndrome coronario agudo solo en hombres²⁷. Una posible explicación se encuentra en el hecho de que la exposición diaria a este fármaco durante cuatro semanas resulta en una atenuación paradójica de la inhibición plaquetaria en las mujeres, pero no en los hombres²⁸.

Por otro lado, se ha documentado que el riesgo de sangrado tras la toma de ácido acetilsalicílico es menor en hombres que en mujeres,

mientras que la toxicidad auditiva es mucho más frecuente en los hombres²⁹.

Digoxina

La toma de digoxina se asocia con mayor mortalidad en las mujeres respecto a los hombres. Este fenómeno se relaciona con las mayores concentraciones séricas de digoxina presentes en la mujer³⁰.

Betabloqueantes

Un estudio realizado en 11 países europeos sugirió que las mujeres con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida necesitan dosis inferiores de betabloqueantes respecto a los hombres para obtener los mismos efectos³¹.

Esto es debido a que se metabolizan principalmente por el CYP2D6, que tiene una actividad menor en mujeres⁹. En concreto, el propranolol alcanza concentraciones séricas

hasta un 80% más elevadas en las mujeres, y se ha visto que la administración de 50 mg de metoprolol en mujeres proporciona una exposición al fármaco similar a la observada en hombres que reciben 100 mg³².

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

De la misma forma que con los betabloqueantes, el estudio realizado en 11 países europeos indica que las mujeres necesitan dosis más bajas de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina que los hombres para lograr el mismo efecto terapéutico³¹.

Por otra parte, la tos seca relacionada con dichos inhibidores es más frecuente en las mujeres, y parece estar asociada con el polimorfismo del receptor de bradicinina B2, que depende del sexo del paciente. Finalmente, la mayoría de las mujeres interrumpen el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina debido a la tos, mientras que la mayoría de los hombres lo interrumpen a causa de la hipotensión³³.

Antiarrítmicos

Como se ha comentado anteriormente, las mujeres tienen una mayor predisposición al síndrome de QT largo y, por ello, aquellas mujeres que reciben antiarrítmicos, como amiodarona o disopiramida, experimentan una mayor incidencia de prolongación del intervalo QT y *torsade de pointes* respecto a los hombres³⁴.

Antagonistas del calcio

El tratamiento con amlodipino resultó en una reducción de la presión arterial más pronun-

ciada en mujeres que en hombres, y con una mayor incidencia de edema en el sexo femenino, que es uno de sus efectos adversos frecuentes²⁵.

Opioides

Se conoce que, en las mujeres, la eficacia analgésica de los opioides es menor, y pueden necesitar hasta un 30% más de morfina para alcanzar el mismo nivel de analgesia que los hombres. Esto puede estar relacionado con la diferente expresión del receptor opioide μ en las regiones cerebrales femeninas²⁰.

Medicamentos contra la obesidad

Las mujeres que reciben liraglutida muestran una pérdida de peso un 50% mayor que los hombres. Un análisis de exposición-respuesta reveló que, con la dosis máxima de 3 mg, las mujeres alcanzaban una meseta en el efecto terapéutico a diferencia de los hombres. Este efecto diferencial entre sexos fue independiente del peso, y se relaciona principalmente con el menor aclaramiento de liraglutida en la mujer³⁵.

Antidiabéticos

Las mujeres diabéticas tienen menos probabilidades de alcanzar el objetivo de hemoglobina glicosilada, a pesar de recibir el mismo tratamiento antidiabético que el hombre³⁶.

Las glitazonas se asocian con tasas más altas de fracturas en mujeres postmenopáusicas, mientras que los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 se relacionan

con una mayor incidencia de infecciones urogenitales en las mujeres³⁷. En cambio, la gangrena de Fournier inducida por dichos inhibidores es más frecuente entre los hombres³⁸.

Estatinas

Actualmente se reconoce el sexo femenino como un factor de riesgo para uno de los efectos adversos más comunes de las estatinas, la miopatía, ya que duplica las probabilidades de sufrirla. El motivo puede estar en que las mujeres presentan concentraciones séricas elevadas de sus metabolitos activos, debido a la mayor actividad del CYP3A4¹¹.

Vacunas

La mujer suele desarrollar una respuesta inmune a las vacunas dos veces mayor que la que se produce en el hombre³⁹. De hecho, la vacunación con media dosis de la vacuna antigripal trivalente inactivada indujo niveles de anticuerpos similares a los que se observaron en hombres que recibieron la dosis completa⁴⁰. Asimismo, se ha demostrado que el riesgo de hospitalización y muerte por gripe es menor en mujeres vacunadas que en hombres vacunados⁴¹. Incluso un estudio realizado en Canadá durante siete temporadas de gripe también observó que la efectividad de la vacuna fue mayor en mujeres que en hombres⁴².

Por el contrario, las vacunas neumocócicas, que se administran en mayores de 65 años, producen mayores respuestas en hombres de edad avanzada que en mujeres⁴³, y es que con el envejecimiento, la inmunidad inducida por las vacunas se reduce en mayor medida en las mujeres que en los hombres, debido a la disminución de las concentraciones de estradiol⁴⁴.

Por otro lado, las reacciones locales a las vacunas, como enrojecimiento o dolor, y los efectos adversos sistémicos, como la fiebre o la mialgia, son más frecuentes entre las mujeres³⁹. Recientemente se ha descrito la aparición de irregularidades menstruales en el 52,05% de las mujeres vacunadas contra la enfermedad por coronavirus de 2019⁴⁵.

Terapia oncológica

Las mujeres tratadas con 5-fluorouracilo experimentan un mayor número de efectos adversos en comparación con los hombres y, por ello, completan menos ciclos de quimioterapia que los hombres⁴⁶. Se cree que es debido a que las mujeres presentan una eliminación de 5-fluorouracilo más lenta, y esto se relaciona con los niveles más bajos en las mujeres de su principal enzima metabolizadora, la dihidropirimidina deshidrogenasa⁴⁷.

El estudio más grande sobre cáncer de colon que existe, en el que participaron 26.908 pacientes, indica que las mujeres tuvieron una mediana de supervivencia más larga en comparación con los hombres (89,1 frente a 76,4 meses)⁴⁸.

En cambio, la respuesta a la inmunoterapia suele ser menor en las mujeres, debido a que su respuesta inmune innata contra el cáncer ya es muy pronunciada, por lo que la administración de inmunoterapia no supondrá una diferencia tan grande como cuando la recibe el hombre. Además, la carga mutacional tumoral, que se considera un marcador de la respuesta a la inmunoterapia, es mayor en hombres que en mujeres, lo que contribuye a que la respuesta en los hombres sea más pronunciada⁴⁸.

6. Influencia del género en la terapia farmacológica

Más allá de las diferencias biológicas entre hombres y mujeres, existen una serie de factores sociales y culturales que se encuentran ligados al género y que pueden condicionar los resultados de la terapia farmacológica.

Se ha documentado que la adherencia de las mujeres al tratamiento suele ser inferior a la de los hombres. Una de las posibles causas es que las mujeres experimentan con mayor frecuencia los efectos adversos al tratamiento⁴⁹.

También se relaciona con el mayor número de fármacos que normalmente reciben. En un estudio realizado en España, la prevalencia de polifarmacia en mayores de 64 años fue del 28,1% para las mujeres y del 17,2% para los hombres⁵⁰. Según numerosos estudios, los regímenes de medicación complejos son predictores negativos de la adherencia, y aumentan el riesgo de aparición de interacciones farmacológicas⁴⁹.

Las mujeres suelen recurrir a los servicios de atención primaria en mayor proporción que los hombres (68% frente a 53%), lo que su-

pone un factor de riesgo para la polifarmacia. También suelen utilizar en mayor medida medicamentos que no requieren prescripción médica en comparación con los hombres (58% frente a 41%). Todo ello contribuye a la mayor prevalencia de la polifarmacia entre las mujeres⁴⁹.

En la adherencia al tratamiento, también son de gran importancia los factores psicosociales y socioeconómicos diferenciales entre géneros. En líneas generales, las mujeres reciben menor apoyo social y presentan mayor prevalencia de trastornos depresivos. Además, suelen ejercer el papel de cuidadoras dentro del entorno familiar, lo que puede afectar negativamente su propio autocuidado⁵¹.

En conclusión, es fundamental comprender que la respuesta a la farmacoterapia puede estar condicionada por el sexo del paciente. Reconocer y abordar estas diferencias, integrando la perspectiva de género en la práctica clínica, puede reducir la incidencia de efectos adversos y mejorar los resultados de salud.

Bibliografía

1. Kardani S, Hadia R, Maheshwari R, Parmar G, Shah N, Trivedi R, *et al.* Revolutionizing Women's Healthcare: Gender-Sensitive Approach for Women's Better Healthy Future. *J Young Pharm.* 2023;15(4):622-8.
2. Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V. Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res.* 2007;55(2):81-95.
3. FDA U.S. Food and Drug Administration: Drug Safety Communication: risk of next-morning impairment after use of insomnia drugs; FDA requires lower recommended doses for certain drugs containing zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist). [Internet]. Rockville: FDA; 2013. [Consultado 11 Mar 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/84992/download>.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Medicamentos de uso humano. [Internet]. Madrid: AEMPS; 2024. [Consultado 12 Mar 2024]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/comunicacion/alertas/medicamentos-uso-humano>
5. Otero B, Pérez A, Menasalvas E, Caraça-Valente JP, Prieto L, Rodríguez-González A. Drug repositioning with gender perspective focused on Adverse Drug Reactions. [Internet]. En: *bioRxiv.* 23 Jul 2022. [Consultado 21 Mar 2024]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.07.22.501091v1.full.pdf+html>
6. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in health. *Science & Society Series on Sex and Science. EMBO Rep.* 2012;13(7):596-603.
7. Arnold AP. A general theory of sexual differentiation. *J Neurosci Res.* 2017;95(1-2):291-300.
8. Lannuzzi V, Bacalini MG, Franceschi C, Giuliani C. The role of genetics and epigenetics in sex differences in human survival. *Genus.* 2023;79(1):1-18.
9. Mittelstrass K, Ried JS, Yu Z, Krumsiek J, Gieger C, Prehn C, *et al.* Discovery of sexual dimorphisms in metabolic and genetic biomarkers. *PLoS Genet.* 2011;7(8):e1002215.
10. Soldin OP, Mattison DR. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(3):143-57.
11. Spoletini I, Vitale C, Malorni W, Rosano GMC. Sex differences in drug effects: interaction with sex hormones in adult life. *Handb Exp Pharmacol.* 2012; 214:91-105.
12. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015; 39(7):512-9.
13. Ansari J, Carvalho B, Shafer SL, Flood P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in pregnancy and parturition. *Anesth Analg.* 2016;122(3):786-804.
14. Whitley H, Lindsey W. Sex-based differences in drug activity. *Am Fam Physician.* 2009;80(11):1254-8.
15. Mai Y, Ashiru-Oredope DAI, Yao Z, Dou L, Madla CM, Taherali F, *et al.* Boosting drug bioavailability in men but not women through the action of an excipient. *Int J Pharm.* 2020;587:119678.
16. Fadiran EO, Zhang L. Effects of sex differences in the pharmacokinetics of drugs and their impact on the safety of medicines in women. *Medicines for Women.* 2015;41-68.

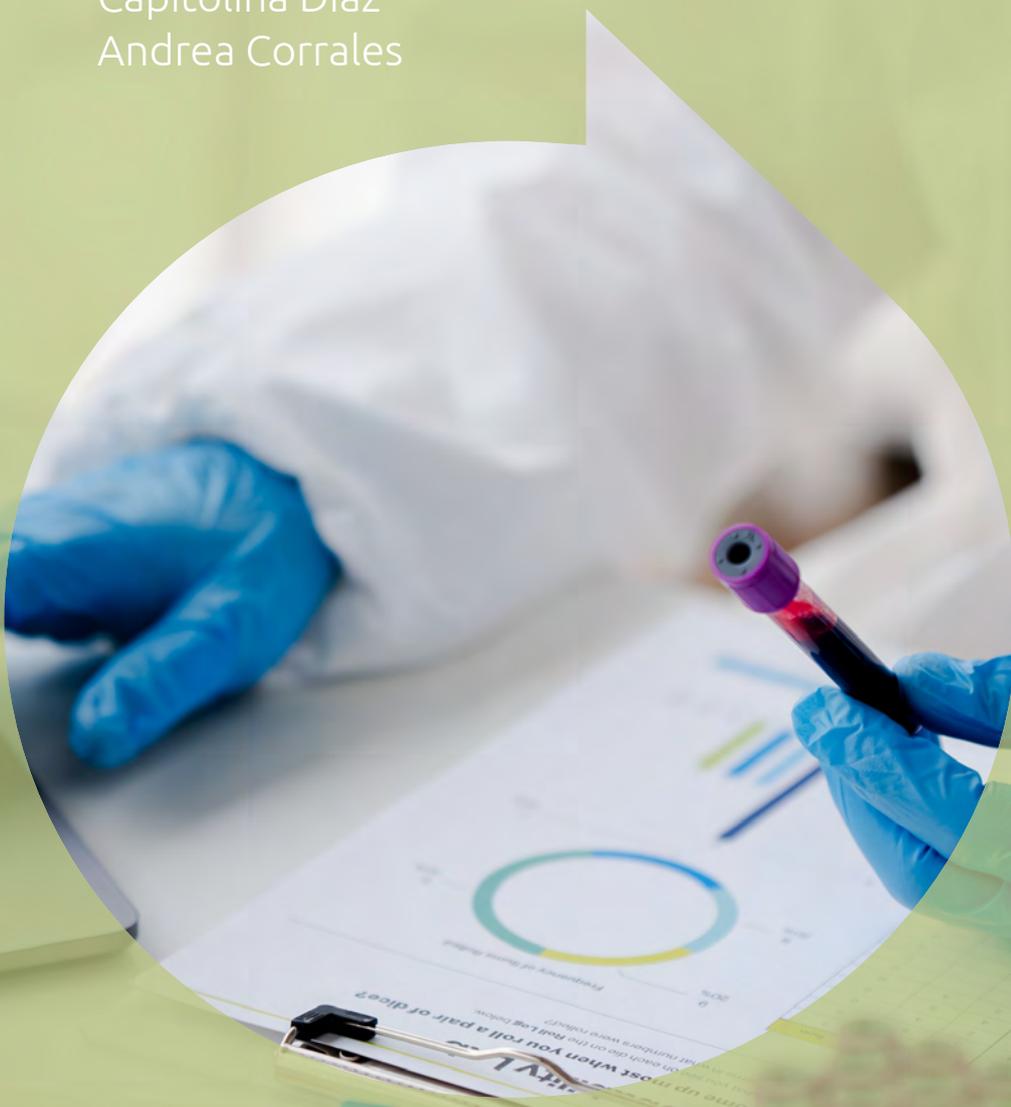
17. Stolarz AJ, Rusch NJ. Gender differences in cardiovascular drugs. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2015; 29(4):403-10.
18. Saran S, Rao NS, Azim A. Drug Dosing in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury and on Renal Replacement Therapy. *Indian J Crit Care Med.* 2020;24(Supl 3):S129-34.
19. Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(2):107-21.
20. Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. Sex differences in drug disposition. *J Biomed Biotechnol.* 2011; 2011:187103.
21. Yang L, Li Y, Hong H, Chang CW, Guo LW, Lyn-Cook B, et al. Sex differences in the expression of drug-metabolizing and transporter genes in human liver. *J Drug Metab Toxicol.* 2012;3(3):1000119.
22. Joseph S, Nicolson TJ, Hammons G, Word B, Green-Knox B, Lyn-Cook B. Expression of drug transporters in human kidney. *Biol Sex Differ.* 2015;6:4.
23. Mouat MA, Coleman JLJ, Smith NJ. GPCRs in context: sexual dimorphism in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol.* 2018;175(21):4047-59.
24. Komukai K, Mochizuki S, Yoshimura M. Gender and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24(6):687-98.
25. Regitz-Zagrosek V, Kararigas G. Mechanistic pathways of sex differences in cardiovascular disease. *Physiol Rev.* 2017;97(1):1-37.
26. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2005;352(13):1293-304.
27. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373(9678):1849-60.
28. Friede KA, Infeld MM, Tan RS, Knickerbocker HJ, Myers RA, Dubois LG, et al. Influence of sex on platelet reactivity in response to aspirin. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(14):e014726.
29. Rydberg DM, Holm L, Mejyr S, Loikas D, Schenck-Gustafsson K, Von Euler M, et al. Sex differences in spontaneous reports on adverse bleeding events of antithrombotic treatment. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(1):117-26.
30. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA.* 2003;289(7):871-8.
31. Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, Sama IE, Ravera A, Regitz-Zagrosek V, et al. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. *Lancet.* 2019;394(10205):1254-63.
32. Eugene AR. Metoprolol dose equivalence in adult men and women based on gender differences: pharmacokinetic modeling and simulations. *Med Sci.* 2016;4(4):18.
33. Franconi F, Campesi I. Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. *Br J Pharmacol.* 2014;171(3):580-94.
34. Kurokawa J, Kodama M, Furukawa T, Clancy CE. Sex and gender aspects in antiarrhythmic therapy. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;214:237-63.
35. Wilding JP, Overgaard RV, Jacobsen LV, Jensen CB, Le Roux CW. Exposure-response analyses of liraglutide 3.0 mg for weight management. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(5):491-9.
36. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, et al. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. *J Intern Med.* 2013;274(2):176-91.
37. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications.* 2013;27(5):479-84.
38. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeper C, Chong WH. Fournier Gangrene associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a review of spontaneous postmarketing cases. *Ann Intern Med.* 2019;170(11):764-9.
39. Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M, Klein SL. Sex and gender differences in the outcomes of vaccination over the life course. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2017;33:577-99.
40. Engler RJ, Nelson MR, Klote MM, VanRaden MJ, Huang CY, Cox NJ, et al. Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): age, dose, and sex effects on immune responses. *Arch Intern Med.* 2008;168(22):2405-14.
41. Dhakal S, Klein SL. Host factors impact vaccine efficacy: implications for seasonal and universal influenza vaccine programs. *J Virol.* 2019;93(21):e00797-819.
42. Chambers C, Skowronski DM, Rose C, Serres G, Winter AL, Dickinson JA, et al. Should sex be considered an effect modifier in the evaluation of influenza

- za vaccine effectiveness? *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(9):ofy211.
43. Brandão AP, De Oliveira TC, De Cunto Brandileone MC, Gonçalves JE, Yara TI, Simonsen V. Persistence of antibody response to pneumococcal capsular polysaccharides in vaccinated long term-care residents in Brazil. *Vaccine.* 2004;23(6):762-8.
 44. Potluri T, Fink AL, Sylvia KE, Dhakal S, Vermillion MS, Vom Steeg L, *et al.* Age-associated changes in the impact of sex steroids on influenza vaccine responses in males and females. *NPJ Vaccines.* 2019;4:29.
 45. Nazir M, Asghar S, Rathore MA, Shahzad A, Shahid A, Khan AA, *et al.* Menstrual abnormalities after COVID-19 vaccines: A systematic review. *Vacunás.* 2022; 23:577-87.
 46. Athauda A, Nankivell M, Langley RE, Alderson D, Allum W, Grabsch HI, *et al.* Impact of sex and age on chemotherapy efficacy, toxicity and survival in localised oesophagogastric cancer: a pooled analysis of 3265 individual patient data from four large randomised trials. *Eur J Cancer.* 2020;137:45-56.
 47. Yamashita K, Mikami Y, Ikeda M, Yamamura M, Kubozoe T, Urakami A, *et al.* Gender differences in the dihydropyrimidine dehydrogenase expression of colorectal cancers. *Cancer Lett.* 2002;188(1-2): 231-6.
 48. Wang CB, Shahjehan F, Merchea A, Li Z, Bekaii-Saab TS, Grothey A, *et al.* Impact of tumor location and variables associated with overall survival in patients with colorectal cancer: a Mayo clinic colon and rectal cancer registry study. *Front Oncol.* 2019;9:76.
 49. Hofer-Dückelmann C. Gender and polypharmaco-therapy in the elderly: a clinical challenge. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(214):169-82.
 50. Cebrino J, Portero de la Cruz S. Polypharmacy and associated factors: a gender perspective in the elderly Spanish population (2011-2020). *Front Pharmacol.* 2023;14:1189644.
 51. Venditti V, Bleve E, Morano S, Filardi T. Gender-Related Factors in Medication Adherence for Metabolic and Cardiovascular Health. *Metabolites.* 2023;13(10):1087.

3

El análisis de sexo y/o género en la investigación biomédica

Capitolina Díaz
Andrea Corrales





Capitolina Díaz

Universidad de Valencia.



Andrea Corrales

Universidad de Zaragoza.

Índice

1. Introducción
2. Relevancia del análisis de sexo y/o género en la investigación clínica
3. Exigencias de laboratorios, agencias o editoriales
4. Las mujeres en la investigación biomédica
5. Conclusiones
6. Bibliografía

*“No asuma que las mujeres son iguales que los hombres,
inclúyalas en el ensayo”*

Redberg RF. 2012.

1. Introducción

Desde las políticas públicas impulsadas por organismos locales, nacionales e internacionales, hasta las iniciativas del sector empresarial en investigación avanzada, se nos insta a incorporar la inclusión del análisis de género en investigación e innovación para cumplir con los estándares de la excelencia investigadora.

Los presupuestos europeos destinados a investigación son fundamentales para gran parte del desarrollo de productos farmacológicos e investigación biomédica en nuestro contexto, y las convocatorias públicas se hacen eco de ello. Esta dimensión transversal del género podría parecer que no atañe al área de la biomedicina, al considerarse el género como una cuestión fundamentalmente social.

No obstante, ¿qué opina la comunidad científica internacional a propósito de la relación entre el sexo y el género? ¿Cómo, pero, sobre todo, por qué incluir la perspectiva de género en el diseño de nuestros productos? ¿Qué puede aportar la inclusión de mujeres en el desarrollo de la biomedicina en España? ¿Qué beneficios obtenemos al hacerlo?

El presente artículo revisa las investigaciones más actuales en materia de análisis de sexo/género en biomedicina, con especial atención a la investigación, producción, desarrollo y distribución de productos farmacológicos en territorio español y europeo, partiendo de las principales legislaciones e iniciativas internacionales a propósito de los nuevos retos en innovación farmacéutica desde una perspectiva de género interseccional.

2. Relevancia del análisis de sexo y/o género en la investigación clínica

Hay un creciente reconocimiento de que la calidad y generabilidad de la investigación biomédica depende de que se tenga en consideración, entre otras variables, la del sexo. Puede parecer innecesario explicar en esta revista para profesionales de la farmacología conceptos que conocen desde los estudios universitarios, pero que, lamentablemente, no se han trasladado o se trasladan menos de lo apropiado a la investigación clínica y preclínica. Nos referimos a conceptos clave, como que cada célula tiene sexo¹.

Los tejidos y los órganos de los seres vivos están hechos de células, y estas determinan, al menos en parte, cómo los tejidos y los órganos responden a la enfermedad, a la medicación, al medio ambiente y a otros estímulos. Consecuentemente, el estudio del sexo como una variable biológica (SVB) es clave para una ciencia mejor y, finalmente, para una mejor salud para todas las personas. Sin embargo,

y confirmando la necesidad de aclarar la importancia de estos conceptos, estudios como los de Janine A. Clayton and Francis S. Collins nos indican que:

“También se ignora con demasiada frecuencia el sexo de las líneas celulares estudiadas *in vitro*, pese a que las células femeninas y masculinas responden de manera diferentes a los estresantes químicos y microbianos. Estas diferencias intrínsecas son independientes de las hormonas, pero también exhiben una mayor variación en la diferenciación y exposición a las hormonas sexuales. Es bien sabido que muchas afecciones neurológicas son sexualmente dimórficas, y los estudios de cultivos celulares han demostrado que las neuronas masculinas (XY) y femeninas (XX) responden de manera diferente a diversos estímulos. Las neuronas masculinas son más sensibles al estrés de las

¹Más adelante ofreceremos aproximaciones a la definición de sexo y género apropiadas para la investigación, y aclaraciones sobre cuáles utilizar.

especies reactivas de oxígeno y los neurotransmisores excitadores; las neuronas femeninas son más sensibles a algunos estímulos que provocan la muerte celular programada conocida como apoptosis” (Janine A. Clayton *et al.*, 2014).

La inclusión del SVB tiene interés porque es determinante para decidir las preguntas que se formulan, los materiales seleccionados para el estudio y cómo se des/agregan e interpretan los datos. Así mismo, como señala Sarah Richardson (2022), la definición de sexo biológico y la obligación de incluirlo en la investigación es un asunto de poder, un asunto político, y no podemos ignorar que la investigación tiene notables determinantes políticos, aunque pocas veces se pongan de manifiesto².

Y, desde un punto de vista farmacológico, es particularmente reseñable que la consideración del SVB ha evidenciado que las mujeres y los hombres no metabolizan ni responden igual a ciertos medicamentos, que experimentan y manifiestan el dolor con distinta intensidad, que sufren de forma diferente ciertas enfermedades, etc.

La respuesta de los seres humanos (seres sexuados, por defecto) al medio y a otros estímulos depende no solo del sexo de sus

células, sino también de elementos sociales que atribuyen a cada sexo un comportamiento, unos roles particulares, y sobre cada sexo, se tienen expectativas diferenciadas. A este impacto social sobre los seres humanos es a lo que llamamos género. Ello hace que los seres humanos, además de sexuados, seamos seres generizados aunque, con demasiada frecuencia, en la investigación biomédica se pase por alto. Así, sucede, por ejemplo, en lo que se ha llamado “camuflaje del autismo femenino”, pues, aunque el porcentaje de niñas diagnosticadas de autismo es menor que el de niños, al parecer, no es necesariamente menor, sino que se expresa de modo diferente en las niñas y hay expectativas socioculturales de género que interactúan con factores biológicos y producen adaptaciones de la conducta que dan lugar a infradiagnósticos (David Westergaard *et al.*, 2019; Laura Hull *et al.*, 2020). Puede decirse pues, que los patrones generales de comportamiento humano están condicionados por su sexo y por su género, y ambos se encuentran interseccionados por otros factores³.

La reacción ante la enfermedad, a los medicamentos y a pautas higiénicas va a depender del doblete sexo/género en muchos casos, lo que hace imprescindible la consideración de ambas variables en la investigación: el SVB y el género como variable sociológica (GVS). In-

²Proctor RN, Schiebinger L, eds. *Agnotología*. La producción de la ignorancia. Zaragoza: Prensas de la Universidad de Zaragoza; 2022.

³La interseccionalidad es un concepto que se origina en los análisis de discriminación entre la población femenina afrodescendiente en Estados Unidos (Kimberlé Williams Crenshaw, 1989), y que ha demostrado ser una herramienta epistemológica necesaria para abordar las particularidades de la población generizada, tal y como indican los diversos planes de igualdad en ciencia, como el Espacio Europeo de Investigación (ERA, European Research Area). Siguiendo el ejemplo de la Agencia Europea para los Derechos Fundamentales (FRA, European Union Agency for Fundamental Rights) “al dar a luz en un hospital, una mujer gitana puede sufrir discriminación, no solo por ser mujer, ya que no todas las mujeres sufren esa discriminación, y no solo por ser gitana, ya que no todos los romaníes, por ejemplo, los hombres o las mujeres mayores, se enfrentan a esa situación. En ese caso, puede sufrir discriminación por la combinación de dos características: ser gitana y ser una mujer que da a luz”.

cluir ambas variables (cuando sea pertinente, ya que la variable género no siempre lo será) nos permitirá avanzar en la medicina personalizada, en la dosificación, en la reducción de consecuencias adversas de los medicamentos, en la difusión de vacunas, en la propagación de enfermedades, etc.

La consideración del GVS, por su parte, ha mostrado cómo la vida, la rutina diaria de mujeres y hombres, cada cual, respondiendo a los roles de género presentes en su entorno, afecta a la salud, a las enfermedades que sufren, a su prevalencia, a la autopercepción de su estado de salud, y en cómo son entendidas y tratadas por el personal médico. A veces, la falta de consideración del SVB y del GVS se suman y, por si fuera poco, en algunos casos, se añade a la desconsideración de ambas variables una praxis médica sexista. Un ejemplo de esta doble limitación investigadora y médica nos la ofrece la Dra. Bernandine Healy⁴ (1991) al acuñar el concepto "síndrome de Yentl".

Dicho síndrome se refiere a que, por una parte, las mujeres con enfermedades cardiovasculares eran (cuando realizó su estudio, en 1991) casi invisibles para la ciencia, puesto que los participantes de estudios sobre estas enfermedades eran casi exclusivamente hombres y, consecuentemente, los síntomas a partir de los cuales se definió el infarto eran los masculinos. A partir de esas androcéntricas investigaciones (Capitolina Díaz y Sandra Dema, 2013), y con un claro sesgo de sobre-

generalización, se aplican los patrones de los síntomas hallados en los hombres a los diagnósticos de las mujeres.

Además, el nombre "Yentl" hace referencia a que las mujeres o se comportan como se espera que lo haga un hombre o son ignoradas. De tal manera que, según la Dra. Healy, el personal médico, al recibir mujeres con infartos (que no solo son mujeres, sino que se expresan como tales y la enfermedad en ellas se manifiesta con síntomas diferentes), toma un curso de acción condicionado por sus sesgos o estereotipos de género y por la falta de información sobre la diferenciada sintomatología femenina en los infartos. Así pues, gran parte del personal médico estudiado por la Dra. Healy trataba a las pacientes infartadas como si solo tuvieran ansiedad o cualquier otra condición leve y "propia de su género", lo que según ella se traducía en muertes innecesarias. Lamentablemente, 20 años después, en 2011, la investigación sobre el mismo asunto de la Dra. Noel Bairey Merz nos confirma que el síndrome de Yentl está vivo y coleando⁵.

Más allá de las consideraciones hasta aquí señaladas sobre la relevancia del estudio del SVB y el GVS, se han de tener en cuenta también los efectos del sexo/género de la persona que investiga en el laboratorio, ya que puede tener un impacto considerable, al menos en algunos casos probados, sobre el ser sexuado objeto de investigación. Son conocidos, por ejemplo, la alteración de los

⁴La Dra. Bernandine Healy fue, entre otras cosas, la primera mujer directora de los Institutos Nacionales de Salud (NIH, National Institutes of Health) estadounidenses, donde estableció una política por la cual solo financiarían los ensayos clínicos que incluyeran a hombres y mujeres cuando la enfermedad estudiada afectara a ambos sexos.

⁵Traducción propia del título del artículo de: Bairey Merz N. The Yentl syndrome is alive and well. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1313-5.

niveles de estrés y de dolor en roedores dependiendo de si quien los manipula es un hombre o una mujer (Stacey Ritz *et al.* 2014). En diversos estudios, se ha visto cómo una vía de detección de andrógenos con feromonas relacionadas con el sexo en ratones macho y hembra es inducida por la presencia de un macho humano, o ciertas reacciones pueden variar según el sexo de la persona que realice el experimento con los ratones (Sarah Richardson, 2022).

Si bien, hasta aquí, hemos hecho una distinción analítica entre sexo y género, en la práctica, sexo y género interactúan y se co-determinan uno al otro a lo largo del proceso vital, con cambios y en numerosas dimensiones. Esta codeterminación, junto con las variaciones que genera, complejiza y amplía el espectro de cada uno de los conceptos (SVB y GVS), y da lugar a casi un *continuum* más que a dos conceptos binarios en cada caso. Nuestros propios sesgos inconscientes de sexo/género, junto con determinadas prácticas de investigación sin suficientes cautelas, pueden llevarnos a tratamientos reduccionistas (generalizadamente binarios) de los sexos y de los géneros, dejando fuera de la investigación seres que no encajan en la definición binaria o seres cambiantes respecto al sexo y/o al género, como nos indican Cara Tanenbaum *et al.*:

“Una suposición predominante es que el sexo es un rasgo binario determinado genéticamente antes del nacimiento y que se fija a lo largo de la vida. Los organismos modelo comúnmente utilizados en biología, como los ratones, *Drosophila melanogaster* y *Caenorhabditis elegans*, refuerzan estas percepciones. El sexo, sin embargo, puede ser muy plástico, y el estudio de las interacciones con el medio ambiente, por

ejemplo, ha llevado a nuevos conocimientos sobre los mecanismos de determinación del sexo en el contexto del cambio climático global”.

En un análisis de la bióloga Anne Fausto-Sterling sobre las cirugías pediátricas en intersexuales, señala una forma de “adaptación forzada” de la variabilidad innata biológica a un sistema socialmente estipulado, con severas consecuencias directas para un 1,7 de la población (Anne Fausto-Sterling, 2000:20), señalando la importancia de una transformación estructural en la manera en la que concebimos y dialogamos con las categorías sexo/género.

“¿Acaso es tan irrazonable pedir que nos centremos más en la variabilidad y prestemos menos atención a la conformidad de género?” (Anne Fausto-Sterling, 2006:135).

Pese a lo dicho hasta ahora, afortunadamente, en las últimas décadas, se han incrementado los avances en la consideración del SVB y el GVS, lo cual redundará en una mejor ciencia y, en consecuencia, en una mejor praxis sanitaria y en una mejora de la salud de las poblaciones. Cabe destacar que los Institutos Nacionales de Salud (NIH) estadounidenses, que empezaron en 1993 a potenciar la inclusión del SVB, han conseguido que, en la actualidad, sean mujeres algo más de la mitad de las personas participantes en investigaciones clínicas que subvencionan (Janine A. Clayton y Francis S. Collins, 2014). Dichos institutos presentan de una forma pedagógica y esquemática los pasos a dar en la inclusión del SVB y del GVS en la investigación clínica. Lo hacen mediante lo que denominan las “cuatro C” que caracterizan los cuatro grandes pasos del proceso investigador, a saber: considerar, contar, caracterizar y comunicar (Figura 1):

F01

Figura 1.

Las cuatro C (considerar, contar, caracterizar y comunicar) para incluir el sexo/género en la investigación científica.



Fuente: Ilustración científica de la Dra. Andrea Corrales. En: *The 4 Cs of Studying Sex to Strengthen Science*, 2020.

- **Considerar** el sexo y el género mediante diseños de investigación que tengan en cuenta ambas variables y, si no es el caso, que expliquen por qué no es pertinente el estudio de una o las dos variables.
- **Contar** supone desagregar por sexo todos los datos de la investigación (cosa que no se puede hacer si no se ha tenido en cuenta en la C de considerar).
- **Caracterizar** se refiere al análisis con sensibilidad de género de los datos previamente desagregados por sexo y/o género.
- **Comunicar** tanto en los informes como en las publicaciones de forma desagregada por sexo y género, comparando los resultados de cada variable, cuando así se requiera. Evitar tanto al lenguaje como las imágenes discriminatorias; sin olvidar dar cuenta de los resultados nulos o negativos.

Además de las cuatro C inherentes al contenido del estudio, cabría considerar una quinta C relativa al equipo de investigación. Correspondería a la inclusión de lo que el Instituto de Género y Salud (IGH, Institute of Gender and Health) de los Institutos Canadienses de Investigación en Salud (CIRH, Canadian Institutes of Health Research) llama **campeón o campeona en sexo y/o género**. Se trata de un/a investigador/a que posee o adquiere experiencia en el estudio del sexo como variable biológica y/o el género como determinantes biosociales de la salud. Los campeones y las campeonas de sexo y género demuestran o adquieren experiencia a través de un historial de publicaciones y/o capacitación sobre sexo y género (por ejemplo, capacitación en investigación) y a través del rigor con el que aplican el análisis el sexo y/o el género. Quizá en español, la idea de “campeón/a” nos resulte un poco extraña y podríamos sustituirla por “competente en sexo y/o género”, que además de parecernos más apropiada, tiene la doble virtud de mantener la inicial C y evitarnos el desdoblamiento “campeón/campeona”.

3. Exigencias de laboratorios, agencias o editoriales

Las agencias públicas de financiación de la investigación y las editoriales de más prestigio en el mundo de la investigación biomédica, conscientes de su responsabilidad en apoyar y difundir ciencia de calidad y, en particular, ciencia que no se olvide de la gran variedad de los seres humanos, empezando por las diferencias sexuales, están implementando, progresivamente, la obligación de incluir el análisis de sexo y/o género en todos los estudios que financien o publiquen, respectivamente. Comenzaron los NIH de Estados Unidos y de Canadá. Por su parte, la Comisión Europea, en el actual programa marco de investigación, Horizonte Europa, establece desde 2021 la inclusión de las variables sexo y/o género como requisito obligatorio para la financiación de cualquier proyecto, salvo aquellos (muy pocos) en cuya convocatoria se especifique que no es obligatorio.

Al igual que las agencias de financiación, son cada vez más numerosos ejemplos de entidades y editoriales que exigen la inclusión de las variables sexo y/o género. Como muestra, y por su destacada utilidad y reconocimiento,

revisaremos las de la revista *The Lancet* y el consorcio de casas editoriales europeas creadoras de la guía *Sexo y equidad de género en la investigación* (SAGER, *Sex and Gender Equity in Research Guidelines*).

En las normas para autores, *The Lancet* publicó, en agosto de 2023, una explicación y una normativa para la inclusión del análisis de sexo y/o género en todas aquellas investigaciones clínicas cuyos resultados se pretendieran publicar en dicha revista o en otras de su grupo. En dichas normas, se incluye una definición detallada y actualizada de los conceptos de sexo y género. Nos ha parecido que vale la pena traducir e incluir aquí tanto la normativa como las definiciones, ya que pueden ayudar a entender cómo se ha de contemplar una investigación que realmente sea inclusiva e integradora del sexo y el género en su totalidad, y en todos los aspectos en los que se considere pertinente:

“Para investigaciones que involucran o se aplican a seres humanos, animales, organismos modelos o células eucariotas, el

personal investigador debe integrar análisis basados en el sexo y el género en su diseño de investigación de acuerdo con los requisitos cambiantes de los financiadores/patrocinadores y las mejores prácticas dentro de un campo. En su manuscrito, las y los autores deben abordar las dimensiones de sexo y/o género de su investigación. En los casos en los que no puedan, deberían discutir esto como una limitación a la generalización de su investigación. En las investigaciones que involucran células y organismos modelo, el personal investigador debería utilizar el término "sexo". En el caso de investigaciones con seres humanos, el personal investigador debe considerar qué términos describen mejor sus datos".

A continuación, se incluyen las definiciones de *The Lancet* sobre sexo y género directamente aplicables a la investigación con seres sexuados y/o generizados, que favorecen la desambiguación de dichos términos y la comprensión de su complejidad en los estudios biomédicos:

"En la investigación con seres humanos, el término 'sexo' conlleva múltiples definiciones. A menudo se refiere a un término general para un conjunto de atributos biológicos asociados con características físicas y fisiológicas (por ejemplo, genotipo cromosómico, niveles hormonales, anatomía interna y externa). También puede significar una categorización sexual, generalmente designada al nacer ('sexo asignado al nacer') basada en la anatomía externa visible de la persona recién nacida. El término "género" se suele referir a roles, comportamientos e identidades socialmente construidos de mujeres, hombres y personas de género diverso

que ocurren en un contexto histórico y cultural y pueden variar entre sociedades y a lo largo del tiempo. El género influye en cómo las personas se ven a sí mismas y a los demás, cómo se comportan e interactúan y cómo se distribuye el poder en la sociedad. El sexo y el género a menudo se presentan incorrectamente como binarios (femenino/masculino o mujer/hombre), concordantes y estáticos. Sin embargo, estos constructos existen a lo largo de un espectro que incluye categorizaciones sexuales e identidades de género adicionales, como personas que son intersexuales/tienen diferencias de desarrollo sexual (DSD, *differences of sex development*) o se identifican como no binarias. En cualquier persona determinada, el sexo y el género pueden no coincidir, y ambos pueden cambiar. Sexo y género no son conceptos enteramente discretos y sus definiciones continúan evolucionando. La biología y la sociedad influyen en ambas y muchas lenguas no distinguen entre ellas. Dado que los términos "sexo" y "género" pueden ser ambiguos, las y los autores deben describir los métodos que utilizan para recopilar y reportar datos relacionados con el sexo y/o el género (por ejemplo, autoinforme o informe médico, atributos biológicos específicos, sexo/género actual, sexo asignado al nacer, etc.) y discutir las posibles limitaciones de esos métodos. Esto mejorará la precisión, el rigor y la reproducibilidad de la investigación y evitará la ambigüedad o combinación de términos y constructos a los que se refieren. Las y los autores deberían utilizar el término "sexo asignado al nacer" en lugar de "sexo biológico", "sexo al nacer" o "sexo natal", ya que es más preciso e inclusivo. [...] Al determinar el género y el sexo, el personal investigador debe utilizar un proceso de

dos pasos: (1) solicitar una identidad de género que permita múltiples opciones; y (2) si es relevante para la pregunta de investigación, solicitar el sexo asignado al nacer”.

Por completar la determinación de género, en la línea que plantea *The Lancet*, conviene señalar que si de lo que se trata es de asignar su género a alguien, lo mejor es solicitar la identidad de forma abierta con una pregunta del tipo: ¿Cuál considera usted que es su género? Y dejar un espacio libre para que cada cual identifique el suyo. Ahora bien, puede surgir un problema de tratamiento estadístico, ya que, si las opciones son muy numerosas, tal vez el equipo investigador tienda a medidas centrales y desconsidere las opciones menos representadas, con el peligro que ello tiene. Conviene pensar en cada investigación en particular qué es lo imprescindible y decidir qué nivel de identidad de sexo y o género demanda esa investigación, y preguntar solo por aquello que sea realmente significativo y relevante en cada caso. Por supuesto, se deben dar explicaciones de por qué y cómo se ha hecho la identificación. No se puede olvidar tampoco que hay cuestiones éticas y de protección de la identidad en muchos casos y que se puede pasar de no considerar el SVB ni el GVS a preguntar por variables que no se necesitan solo por aparentar corrección política.

En este sentido, hay propuestas realizadas por grupos de investigación que han explorado en problema en diversas disciplinas, en

particular en la neurobiología, que puede ser una de las áreas de conocimiento más sensibles a este respecto. Pueden consultarse propuestas alternativas (por falta de espacio no entramos a analizarlas en este artículo) en el enlace disponible en Wierenga LM, *et al.* 2023: y su cuestionamiento en Richardson SS. 2022.

En un ejercicio de responsabilidad social, la European Association of Scientific Editors (EASE), y a partir del reconocimiento del impacto en la calidad de la investigación que han tenido políticas editoriales como la de los *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT), PRISMA o ARRIVE, encargó un estudio sobre la importancia y la necesidad de regular la inclusión del SVB y el GVS en la investigación.

Los resultados del estudio dieron lugar a la publicación de la *SAGER Guidelines* y una lista de verificación de las directrices SAGER. Ambas ilustran los requisitos de las editoriales europeas, que comienzan exigiendo tener en cuenta la dimensión de género en el título del manuscrito, siguen por cada una de las secciones y acaban con las conclusiones.

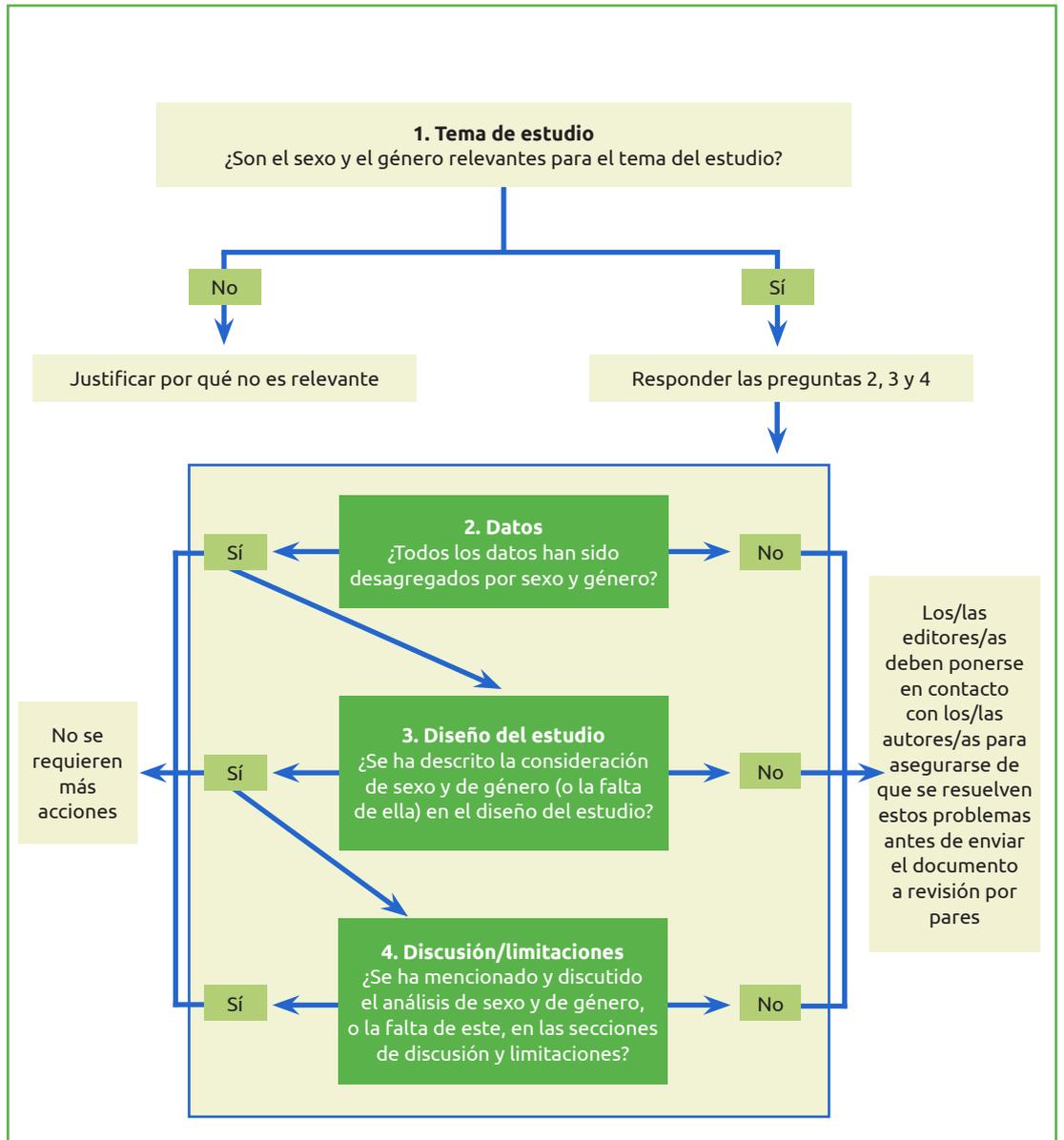
Como en el caso de *The Lancet*, son requisitos editoriales, pero tienen, así mismo, una intención educativa para ayudar al personal investigador a mejorar la calidad de la ciencia. De forma esquemática, pueden verse las directrices SAGER en la Figura 1 (Heidari, S, *et al.*, 2016) y puede leerse en su totalidad, en español, en Shirin Heidari, *et al.*, 2019 (Figura 2)⁶.

⁶Heidari S, Babor TF, De Castro P, Tort S, Curno M. Equidad según sexo y de género en la investigación: justificación de las guías SAGER y recomendaciones para su uso. *Gac Sanit.* 2019;33(2):203-10.



Figura 2.

Diagrama de flujo de sexo y equidad de género en la investigación (SAGER, *Sex and Gender Equity in Research*) sobre el primer cribado que deben realizar las/los editoras/es de los manuscritos que reciben.



Fuente: Heidari S, *et al.* 2019.

4. Las mujeres en la investigación biomédica

En 2023, la Oficina de Investigación sobre la Salud de la Mujer (ORWH, The Office of Research on Women's Health) de Estados Unidos publicaba una noticia de especial interés evaluando la situación de las mujeres en la investigación biomédica, llegando a la siguiente conclusión: las mujeres se encuentran **infraestudiadas, infrarrepresentadas e infradocumentadas** ("U3" [*under 3*] en inglés o "tres infra" en español).

En primer lugar, a pesar de que las recomendaciones de organismos superiores instan a una representatividad del 50% (en los NIH, a partir de 1986), en la práctica nos encontramos con una constante en la negativa a priorizar la producción de datos sensibles al género y desagregados. Este hecho impacta en las evidencias con las que se cuenta para efectuar ambas prácticas, la investigadora y la clínica.

Desconocemos en gran medida cuáles son las respuestas, sintomatologías y hábitos específicos de los productos farmacológicos según el sexo y/o el género de cada paciente. Uno de los indicadores para conocer la investigación actual más puntera es el análisis de

los metaestudios realizados a partir de las revistas indexadas.

Lorin A. Bibb *et al.* (2022) realizaron un estudio de las normas para autores/as de la mayoría de las revistas científicas del más alto rango y, pese a casos tan encomiables como los mencionados de *The Lancet* y la EASE, encontraron que:

- No incorporan de facto políticas adecuadas para informar sobre el sexo/género en sus pautas para el autor/a (solo un 34% lo hace).
- No distinguen correctamente el sexo del género (solo un 24% lo hace).
- No recomiendan ni exigen que sus investigadores/as informen sobre sus métodos para determinar el sexo y el género (solo un 16% lo hace).
- No demandan información de sus investigadores/as sobre los datos demográficos desagregados por sexo o por género (solo el 2% lo hace).

Otro lamentable ejemplo de ello son los estudios a propósito de la enfermedad por coronavirus de 2019. De manera general, podemos afirmar que las mujeres se encontraron infrarrepresentadas en la mayor parte de las investigaciones para la producción de fármacos y vacunas, considerando esta falta como irrisoria, carente de valor y sin la necesidad de ser justificada o discutida (Alice Palmer-Ross *et al.*, 2021)⁷.

Además, las categorías de sexo y género fueron abordadas de manera intercambiable, obviando sus diferentes naturalezas y, por tanto, sesgando la manera en la que ambas intervienen en la manera en la que las mujeres reaccionan a los medicamentos y otros productos desarrollados por la biomedicina.

Más allá de los factores relacionados estrictamente con el SVB, y tal y como se ha indicado antes, el GVS influye de manera considerable en la manera en la que el SVB impacta en la respuesta a determinados productos. Por ejemplo, en lo relacionado con la vivencia del dolor. La socialización diferencial en la infancia conlleva un aprendizaje de roles de género que implican, también, conductas respecto a la expresión de malestar que impacta en la manera en la que los productos farmacológicos son suministrados por parte del personal sanitario, los cuales tienden a partir de evidencias científicas caracterizadas por la **gineagnosia** (Capitolina Díaz y Andrea Corrales, 2022⁸) o ceguera de género (*gender blindness*), que dan como resultado sesgos

severos tanto en la fase de producción de fármacos como en la forma en la que son testados y aplicados en la población. Aunque se ha demostrado que las mujeres sufren el dolor en mayor medida que los hombres (Emily J. Bartley *et al.*, 2013; Graciela Rovner *et al.*, 2017). Estas aplicaciones están caracterizadas por una continuidad de roles de género que favorece a los hombres y desprotege a las mujeres (Annke Samulowitz, *et al.*, 2018).

La andronormatividad, o el resultado del androcentrismo en los estudios científicos, determinan en salud aquello que se considera "normal" basado en la experiencia y respuesta de los hombres. Sin embargo, existen numerosos estudios que demuestran que la manera en la que la socialización masculina construye su relación con la salud es descuidada, y en algunos casos, incluso peligrosa, favoreciendo problemas de salud diferenciales que impactan en su esperanza de vida (Luis Bonino, 2002). Los hombres "asumen más riesgos para la salud, sufren enfermedades que tienen más probabilidad de muerte, tienen menos conductas de autocuidado y mueren con más frecuencia que las mujeres a cualquier edad"⁹.

Estos riesgos para la salud no solo implican a la población masculina, sino que impactan en la salud de las mujeres, entre otras cosas, debido a la sobregeneralización que universaliza de manera negligente parámetros de respuesta y usos farmacológicos masculinos sobre la población en general (unos paráme-

⁷Palmer-Ross A, Ovseiko PV, Heidari S. Inadequate reporting of COVID-19 clinical studies: a renewed rationale for the Sex and Gender Equity in Research (SAGER) guidelines. *BMJ Glob Health.* 2021;6(4):e004997.

⁸Díaz Martínez C, Corrales Devesa A. Metodologías feministas y perspectiva de género en investigación. En: Cobo R, Fernández B, eds. *Sociología feminista*. Granada: Comares; 2022.p. 25.

⁹Recurso pedagógico - Masculinidad[es]. [Internet]. Ayuntamiento de Barcelona. Disponible en: <https://ajuntament.barcelona.cat/recursospedagogics/es/masculinidades/hombres-salud-y-autocura>

tros que además están, en sí mismos, basados en estilos de vida poco saludables, descuido físico y prácticas de riesgo).

Esta universalización de los parámetros de respuesta a productos farmacológicos de una población sobre el resto (en este caso, hombres sobre mujeres) se encuentra multiplicado si además se incluyen otras variables que podrían alterar dichas respuestas, como la edad o la fase reproductiva. Además, las perspectivas interseccionales han demostrado cómo otros factores que interseccionan con el género (como la racialización) también impactan en la manera en la que responde al dolor (Lakeshia Cousin *et al.*, 2022) y, también, cómo las personas que proveen de servicios y productos médicos asumen que las personas negras (y las mujeres negras en particular) tienen una mayor resistencia al dolor, en base a creencias y sesgos heredados que afectan tanto a la manera en la que reportan el dolor como al canon con el cual los profesionales sanitarios toman en consideración dichos informes (Kelly M. Hoffman *et al.*, 2016).

En el caso de España, existe una especial infradocumentación en la población femenina negra y gitana, que implica como consecuencia un aumento de mitologías y creencias racistas alrededor de su relación con la salud:

“Un marco culturalmente derivado pero relacionado, el guion o arquetipo de la mujer-negra-fuerte (SBW, por sus siglas en inglés, *Strong-black-woman*) teoriza y muestra experiencias únicas específicas de raza y género que fuerzan una disposición resuelta y estoica y la exhibición de

una fortaleza inquebrantable en las mujeres negras. El constructo de la SBW es culturalmente específico con cinco rasgos: (1) mantener una fortaleza inquebrantable, (2) reprimir las emociones, (3) demostrar autosuficiencia, (4) tener éxito a pesar de los obstáculos y (5) anteponer las necesidades de los demás a las propias. Sin el apoyo de la familia/amigos y proveedores, muchas mujeres negras mayores han sido condicionadas a "soportar el dolor" y continuar con la vida. En estudios recientes sobre el modelo de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) se han encontrado resultados adversos para la salud mental, como una disminución del apoyo emocional, un aumento de la angustia psicológica y respuestas de afrontamiento inadecuadas. La bibliografía actual se ha centrado en perfilar el modelo de PBE en áreas asociadas con el estrés y las enfermedades crónicas, como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes/prediabetes, la salud mental, la detección del cáncer de mama y la violencia de pareja. Sorprendentemente, ningún estudio sobre el modelo de PBE informa sobre la imagen de fortaleza y la convivencia con el dolor de la osteoartritis entre las mujeres negras mayores"¹⁰ (Lakeshia Cousin *et al.*, 2022).

Así, el hecho de que las mujeres son infraestudiadas, están infrarrepresentadas e infradocumentadas constituye un mapa de malas prácticas que se retroalimentan y que requieren respuestas integrales.

Los NIH de Estados Unidos destacan los siguientes ejes de desprotección en materia de salud:

¹⁰Cousin L, Johnson-Mallard V, Booker SQ. "Be Strong My Sista": Sentiments of Strength From Black Women With Chronic Pain Living in the Deep South. *ANS Adv Nurs Sci.* 2022;45(2):127-42.

1. Minorías raciales y étnicas.
2. Personas con bajos ingresos.
3. Habitantes rurales.
4. Minorías sexuales y de género.
5. Personas discapacitadas.

En el contexto europeo, en las actuales estrategias de igualdad en ciencia e innovación, se remarca el carácter interseccional de la investigación (*A Union of Equality: Gender Equality Strategy 2020-2025*). Así, el programa marco Horizonte Europa insta desde 2020 a recabar datos sensibles al género, así como en relación con otros ejes que puedan ser relevantes, promoviendo la interseccionalidad:

“Además de recopilar datos desglosados únicamente por sexo y/o género, las organizaciones deberían considerar la posibilidad de desglosar aún más los datos para explorar las diferencias entre mujeres y hombres en función de otras características individuales o de grupo (cuando se disponga de datos), como las personas de origen inmigrante o perteneciente a una minoría, las personas con discapacidad, las personas con un estatus socioeconómico bajo o en riesgo de pobreza, los miembros de la comunidad LGBTIQ. Estos datos permitirán explorar la interseccionalidad del género con otras características y posibles motivos de discriminación (...), lo que puede poner de relieve ámbitos específicos que requieren atención” (*Horizon Europe Guidance on Gender Equality Plans*. 2021).

En concordancia con otras perspectivas de investigadoras y profesionales de la ciencia, la investigación y la tecnología, consideramos que la infrarrepresentación a la que hacemos referencia se espeja con una infrarrepresentación de las mujeres en el área de la profesionalización biomédica (tanto pública como privada/empresarial), especialmente en las directivas.

Siguiendo las publicaciones de los mencionados NIH, el número de mujeres que han emprendido carreras en el campo de la investigación biomédica se ha elevado considerablemente. Según la National Center for Education Statistics (NCES), el porcentaje de mujeres que obtuvieron un grado en biomedicina y biología en el curso 2020-2021 era del 66%¹¹. Estos datos se corresponden, asimismo, con aquellos relativos a nuestros territorios. Las carreras relacionadas con ciencia y salud están notablemente pobladas por mujeres, y el número de profesionales científicas se elevaba casi a los 7 millones en 2021 (Eurostat).

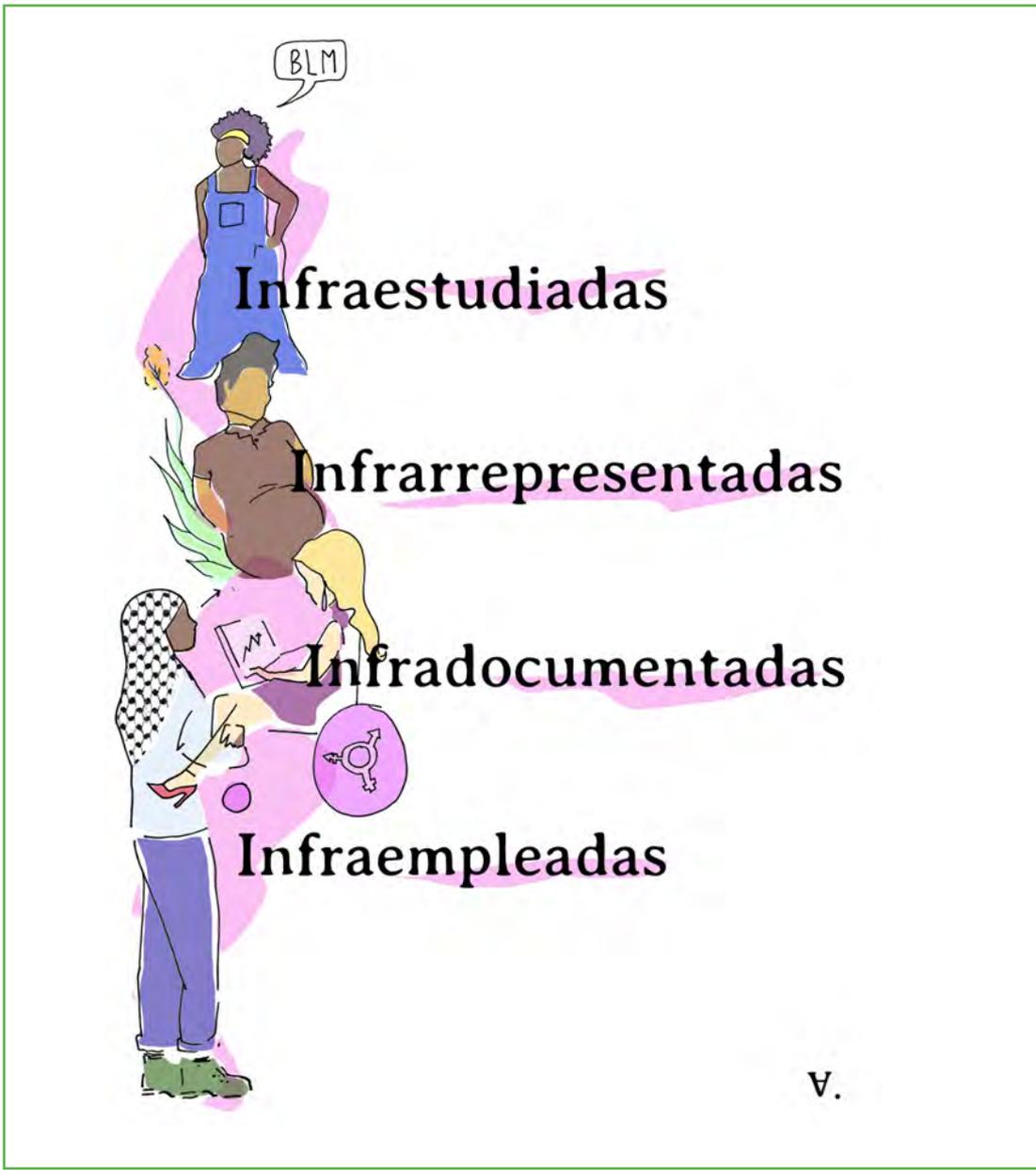
En España, las enseñanzas universitarias en biomedicina han sido mayoritariamente estudiadas por mujeres, alcanzando en el curso 2019/2020 más del 75% del estudiantado. El porcentaje de investigadoras que se incorporan a las carreras de investigación en nuestro país continúan aumentando (*Científicas en cifras*, 2023), respondiendo positivamente a políticas institucionales que durante los últimos años han sido fundamentales para reducir la brecha de género en ciertas áreas.

Estos datos, *a priori* positivos, no corresponden sin embargo con la dramática reducción

¹¹National Center for Education Statistics. Undergraduate Degree Fields. [Internet]. Condition of Education. U.S. Department of Education, Institute of Education Sciences. NCES; 2023. [Actualización 23 May 24]. Disponible en: <https://nces.ed.gov/programs/coe/indicator/cta>

F03

Figura 3. Las «cuatro infra» para el abordaje de género interseccional e interdisciplinar en la investigación científica.



Fuente: Ilustración científica de la Dra. Andrea Corrales. *U3 Interdisciplinary Research*, 2020.

de profesionales en biomedicina que ocupan roles de dirección. Esto es lo que se ha llamado el "efecto tijera" o "efecto pinza" de la Academia (Dávila de Pablo *et al.*, 2007; *Científicas en Cifras*, 2023), y que se ha explicado en relación con el concepto de "techo de cristal", aquel que impide a las mujeres avanzar hasta la cúspide de sus carreras profesionales debido a factores estructurales que impactan en diferentes aspectos de la vida laboral, generando desigualdad.

Estas operaciones se recrudecen cuando el género intersecciona con otros ejes de desigualdad social, como aquellas que se desprenden del racismo, el clasismo o el capacitismo, y que impactan en las mujeres limitando sus posibilidades de ascenso y, por tanto, sus posibilidades de contribuir estructuralmente en estrategias de mayor impacto. Esta es la cuarta «infra», esto es, infraempleadas, ya que, pese a las numerosas mujeres graduadas en las disciplinas biomédicas, estas no alcanzan los empleos para los que están cualificadas.

Así, las mujeres continúan estando infrarrepresentadas en los cargos de dirección académicos: en 2021, hubo 19 rectoras (25%), 333 decanas o directoras de centro (37%) y 240 vicerrectoras (33%). Estos datos se radicalizan en el sector privado, el cual suponía a mediados de los 2000 un 5% de puestos de dirección femenina.

En el informe de 2023, el sector privado protagonizó una brecha de género más que

notable, tanto en universidades como en el sector empresarial: 31% de mujeres en 2023 frente a un 42% en el sector público, evoluciona desde un 24% en 2020 según el *Informe AseBio* (Asociación Española de Bioempresas)¹².

En estas cifras se refleja, asimismo, el porcentaje de mujeres que acceden al sector industrial. Por todo ello, no hay datos de la presencia de las científicas en la publicación de patentes y contratos de *spin-off*, al corresponder a una fracción tan insignificante. Dicha desigualdad impacta en las expectativas laborales que se presentan a menudo desalentadoras para muchas mujeres, que son conscientes de las dificultades a la hora de avanzar en su carrera, lo que se ha demostrado que revierte significativamente en las razones por las cuales las mujeres desisten en su interés por comenzar carreras científicas en un primer momento.

Tal y como se ha indicado más arriba, el sexo/género de las personas investigadoras en la fase experimental puede alterar los resultados fundamentales del estudio (Stacey A. Ritz, *et al.*, 2014). Iniciativas como *The U3 Framework* (ORWH)¹³ (o modelo de las «tres infra») revela cómo la intersección de otros factores determinantes respecto al sexo y al género pueden conllevar sesgos en investigación, y para contrarrestar dichos sesgos, impulsan iniciativas que aumenten la ratio de mujeres y de personas diversas en todas las fases de la investigación, ya sea como objeto de los estudios o como sujetos investigadores.

¹²Asociación Española de Bioempresas. *Informe AseBio 2020: El año de la biotecnología*. [Internet]. AseBio; 2021. Disponible en: https://asebio.com/sites/default/files/2021-06/Informe%20AseBio%202020_vf.pdf

¹³Office of Research on Women's Health. U3 Interdisciplinary Research. [Internet]. ORWH. Disponible en: https://orwh.od.nih.gov/sites/orwh/files/docs/ORWH_U3_FactSheet_508c.pdf

5. Conclusiones

La inclusión de la variable de sexo y de género se ha demostrado como fundamental en el desarrollo de productos farmacológicos adecuados para la población. Durante las últimas décadas, políticas públicas e iniciativas privadas han promovido la investigación con la inclusión de ambas variables interconectadas: el SVB y GVS. Aunque los informes indican una evolución positiva, la correcta inclusión de la perspectiva de sexo/género en las investigaciones biomédicas requieren transformaciones integrales relativas a las coordenadas sexo/género y sus interseccionalidades en sus procedimientos de producción y evaluación de producto, así como en los requisitos y directrices para idear, desarrollar y publicar investigaciones científicas que garanticen su calidad y rigor.

A pesar de los esfuerzos por parte de organismos internacionales y algunas directivas, las mujeres en biomedicina se encuentran infraestudiadas, infrarrepresentadas, infradocumentadas (“U3” o “tres infra”) y, además, infraocupadas (“cuatro infra”). Las consecuencias que se desprenden ponen en riesgo

los derechos fundamentales de acceso a la salud preventiva y a un sistema de salud adecuado a los estándares de calidad europeos.

Estas cuatro infralocalizaciones de las mujeres, que se consideran relacionales las unas con las otras, se multiplican cuando se tienen en cuenta intersecciones con otras variables sociodemográficas que invisibilizan, excluyen y desplazan la presencia de mujeres, y en particular, mujeres atravesadas por otros ejes de desigualdad, tanto en los estudios como en los puestos de toma de decisiones.

La realidad demográfica en España y Europa, caracterizada por su riqueza y diversidad de género, cultural y étnica, requiere una reconfiguración de las metodologías de investigación en el terreno de la biomedicina para cumplir estándares básicos de atención sanitaria a una población que ya se ha demostrado como diversa.

El artículo 35 de la Carta de Derechos Fundamentales de la Unión Europea insta a garantizar el acceso a la prevención en salud y

a beneficiarse de tratamientos médicos adecuados para todas y todos sus ciudadanas/os.

Recientes investigaciones continúan señalando la falta de rigurosidad científica alojada

en la andronormatividad, la gineagnosia y la infradocumentación de variables necesarias para comprender la acción de los productos farmacéuticos en la totalidad de la población.

6. Bibliografía

- Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):52-8.
- Bibb LA, Adkins BD, Booth GS, Shelton KM, Jacobs JW. Analysis of Sex and Gender Reporting Policies in Preeminent Biomedical Journals. *JAMA Netw Open*. 2022;5(8):e2230277.
- Bonino L. Salud, varones y masculinidad. En: Jornadas sobre Mainstreaming de Género en Salud. Organización Mundial de la Salud-Europa; 2001.
- Clayton JA, Collins FS. Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies. *Nature*. 2014; 509(7500):282-3.
- Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions. A Union of Equality: Gender Equality Strategy 2020-2025. [Documento 52020DC0152]. [Internet]. Bruselas. European Commission; 2020. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52020DC0152>
- Cousin L, Johnson-Mallard V, Booker SQ. "Be Strong My Sista": Sentiments of Strength From Black Women With Chronic Pain Living in the Deep South. *ANS Adv Nurs Sci*. 2022;45(2):127-42.
- De Pablo Dávila F, Vela Olmo, Carmen C, eds. *Mujeres y biomedicina. Fronteras actuales y retos de futuro*. Bilbao: Fundación BBVA, Atlántida Grupo Editor; 2007.
- Díaz Martínez C, Corrales Devesa A. Metodologías feministas y perspectiva de género en investigación. En: Cobo R, Fernández B, eds. *Sociología feminista*. Granada: Comares; 2022.
- Díaz Martínez C, Dema Moreno S, eds. *Sociología y género*. Barcelona: Tecnos; 2013.
- European Commission, Directorate-General for Research and Innovation. *Horizon Europe guidance on gender equality plans*. Publications Office of the European Union, 2021. Disponible en: <https://data.europa.eu/doi/10.2777/876509>
- Fausto-Sterling A. *Cuerpos sexuados: La política del género y la construcción de la sexualidad*. Barcelona: Melusina; 2006.
- Fausto-Sterling A. The five sexes, revisited. *Sciences*. 2000;40(4):18-23.
- Grañeras Pastrana M, Moreno Sánchez ME, Isidoro Calle N. *Radiografía de la brecha de género en la formación STEAM: Un estudio en detalle de la trayectoria educativa de niñas y mujeres en España*. Informes Alianza STEAM. Colección niñas en pie de ciencia. Ministerio de Educación y Formación Profesional. Secretaría de Estado de Educación, Unidad de Igualdad; 2022.
- Healy B. The Yentl syndrome. *N Engl J Med*. 1991;325(4):274-6.
- Heidari S, Babor TF, De Castro P, Tort S, Curno M. Sex and Gender Equity in Research: rationale for the SAGER guidelines and recommended use. *Res Integr Peer Rev*. 2016;1(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s41073-016-0007-6>
- Heidari S, Babor TF, De Castro P, Tort S, Curno M. Equidad según sexo y de género en la investigación: justificación de las guías SAGER y recomendaciones para su uso. *Gac Sanit*. 2019;33(2):203-10.

- Hoffman KM, Trawalter S, Axt JR, Oliver MN. Racial bias in pain assessment and treatment recommendations, and false beliefs about biological differences between blacks and whites. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(16):4296-301.
- Hull L, Petrides KV, Mandy W. The Female Autism Phenotype and Camouflaging: a Narrative Review. *Rev J Autism Dev Disord*. 2020;7:306-17.
- Ministerio de Ciencia e Innovación. *Científicas en Cifras*; 2023.
- Ministry of Science and Innovation. *Female Scientists in Figures 2021: Executive Summary*; 2021.
- National Center for Education Statistics. Undergraduate Degree Fields. [Internet]. Condition of Education. U.S. Department of Education, Institute of Education Sciences. NCES; 2023. [Actualización 23 May 24]. Disponible en: <https://nces.ed.gov/programs/coe/indicator/cta>
- National Center for Science and Engineering Statistics, National Science Foundation. Women, Minorities, and Persons with Disabilities in Science and Engineering 2019. NCSSES-NSF; 2019. Disponible en: <https://nces.nsf.gov/pubs/nsf19304/>
- National Institutes of Health. *U3 Interdisciplinary Research: Bringing Women of Understudied, Underrepresented, and Underreported Populations into Focus*; 2020.
- Redberg RF. Don't assume women are the same as men: include them in the trial. *Arch Intern Med*. 2012;172(12):921.
- Richardson SS. Sex Contextualism. *Philosophy, Theory, and Practice in Biology*. 2022;14(0):2. Disponible en: <https://journals.publishing.umich.edu/ptp-bio/article/id/2096/>
- Ritz SA, Antle DM, Côté J, Deroy K, Fraleigh N, Messing K, *et al*. First steps for integrating sex and gender considerations into basic experimental biomedical research. *FASEB J*. 2014;28(1):4-13.
- Rovner GS, Sunnerhagen KS, Björkdahl A, Gerdle B, Börso B, Johansson F, *et al*. Chronic pain and sex-differences; women accept and move, while men feel blue. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175737.
- 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;2018:6358624.
- Tannenbaum C, Ellis RP, Eyssel F, Zou J, Schiebinger L. Sex and gender analysis improves science and engineering. *Nature*. 2019;575(7781):137-46.
- The 4 Cs of Studying Sex to Strengthen Science. En: *NIH Policy on Sex as a Biological Variable*. [Internet]. National Institute of Health. Disponible en: <https://orwh.od.nih.gov/sex-gender/orwh-mission-area-sex-gender-in-research/nih-policy-on-sex-as-biological-variable>.
- Vanden Noven ML, Anselmo M, Tahsin CT, Carter JR, Keller-Ross ML. A review of the historical use of sex as a biological variable in the American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2023;325(4):H768-73.
- Westergaard D, Moseley P, Sørup FKH, Baldi P, Brunak S. Population-wide analysis of differences in disease progression patterns in men and women. *Nat Commun*. 2019;10(1):666.
- Wierenga LM, *et al*. Supplementary information. Recommendations for a Better Understanding of Sex and Gender in the Neuroscience of Mental Health. *Biol Psychiatry Glob Open Sci*. 2023;4(2):100283. Disponible en: <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S2667174323001611-mmc1.pdf>

4

Buenas prácticas de acompañamiento a las personas con diversidad de género en el ámbito sociosanitario

Agustín Bonifacio Guillén
Marcela Mezzatesta Gava
Paula Molina Giraldo





Agustín Bonifacio Guillén

Trabajador social sanitario. Hospital Sant Joan de Déu.
Esplugues de Llobregat. Barcelona



Marcela Mezzatesta Gava

Psiquiatra. Hospital Sant Joan de Déu.
Esplugues de Llobregat. Barcelona.



Paula Molina Giraldo

Pediatra endocrinóloga. Hospital Sant Joan de Déu.
Esplugues de Llobregat. Barcelona.

Índice

1. Introducción
2. Conceptos básicos
3. ¿Qué es la perspectiva de género de salud?
4. El acompañamiento profesional
5. Perspectiva ética y de derechos humanos
6. Bibliografía

1. Introducción

Este documento pretende ofrecer una guía para el acompañamiento de menores con necesidades relacionadas con la identidad de género, ofreciendo una mirada interdisciplinar y despatologizante.

Al revisar los datos epidemiológicos relacionados con la población de género diverso, la edición reciente de las *Standard of Care Guidelines for transgender and gender diverse people* (SOC 8, Coleman *et al.*, 2022), sugieren evitar términos como “incidencia” y “prevalencia”, con el objetivo de impedir la patologización inapropiada e innecesaria de las personas transgénero o trans* o de género diverso (Adams *et al.*, 2017; Bouman *et al.*, 2017).

Además, el término “incidencia” puede no ser aplicable en esta situación, porque asume que el estatus “trans/transgénero” tiene un momento de aparición fácilmente identificable, un requisito previo para calcular es-

timaciones de incidencia (Celentano y Szklo, 2019). Por todas las razones anteriores, recomiendan utilizar los términos “número” y “proporción” para indicar el tamaño absoluto y relativo de esta población.

En ese sentido, la evidencia epidemiológica actual sugiere que las personas trans* y con variabilidad de género representan una población considerable y creciente de la población general, si bien esta proporción puede variar según la edad y la ubicación geográfica.

Diversos estudios ofrecen estimaciones contemporáneas fiables: entre los adultos, las cifras oscilan entre el 0,3 y el 0,5% para personas trans*, y en menores, el 1,2 y el 2,7%. Cuando se amplía la definición para incluir manifestaciones más amplias de diversidad de género, estas cifras aumentan entre el 0,5 y el 4,5% entre personas adultas, y entre el 2,5 y el 8,4% entre menores (Zhang *et al.*, 2020).

*Se trata de un término “paraguas” que engloba una diversidad de realidades.

Existe evidencia de un aumento en el número de personas que acceden a los servicios de salud y que manifiestan una variabilidad de

género, especialmente en la infancia y la adolescencia (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2018).



2. Conceptos básicos

En la mayoría de las sociedades, es aceptada la concepción de **sexo** referida a las características biológicas (cromosómicas, gonadales, hormonales y anatómicas) y con relación a la sexualidad y la procreación, englobando procesos de sexuación prenatales y el posterior desarrollo psicosocial de las personas asignadas desde una perspectiva binaria en mujeres y hombres.

En el complejo proceso de socialización, en base a esa diferencia sexual inicial, el sistema social y cultural impone unas significaciones determinadas a través de un proceso de naturalización, normativización que da como resultado el género.

El **género** entonces se define como “una división de los sexos socialmente impuesta. Es un producto de las relaciones sociales de sexualidad” (Gayle Rubin, 1975). El género es tanto un rol como una identidad, la feminidad/masculinidad es un principio organizador de la subjetividad. Por consiguiente, el género como construcción sociocultural sobre la base biológica es definido como un “deber

ser” subjetivo y social, que, atendiendo al sistema de valores y creencias que cada cultura construye en torno al binarismo sexual, establece los comportamientos, sentimientos, pensamientos y acciones de las personas, y establece los espacios sociales y personales que puede ocupar cada cual.

La percepción e identificación con un sexo determinado conforma nuestra **identidad sexual**, que lleva implícita una serie de normas sociales referentes a cómo debemos comportarnos, pensar o sentir en base al sexo; la interiorización de estas normas sería la **identidad de género**.

Por tanto, la identidad de género alude a la percepción subjetiva que una persona tiene sobre sí misma con relación a su propio género, la cual podría o no coincidir con su sexo. Algunas personas que no se identifican con algunos (o todos) de los aspectos del género que están asignados a su sexo biológico se denominan transgénero (o trans*) o género no binario.

La **expresión de género** es la apariencia, el comportamiento, la actitud y los gestos de una persona, los cuales están asociados con el género en un contexto cultural particular, concretamente alrededor de las categorías de masculinidad y feminidad. Esto también incluye los llamados “roles de género”.

Finalmente, la **orientación sexual** es una atracción emocional, romántica, sexual o afectiva duradera hacia otros. La orientación sexual existe a lo largo de un espectro de posibilidades que va desde la heterosexualidad exclusiva hasta la homosexualidad exclusiva, e incluye bisexualidad, pansexualidad, asexualidad, etc.

3. ¿Qué es la perspectiva de género en salud?

De acuerdo con la OMS (2018), **la perspectiva de género** es un paradigma, un enfoque, que intenta otorgar relevancia a las dimensiones sociocultural e histórica, y se pregunta por los efectos, asimetrías e inequidades que produce el lugar históricamente construido para las mujeres y personas de género diverso en la sociedad. Tiene en cuenta las desigualdades en el poder, en el acceso a los recursos, la división sexual del trabajo y la socialización de género.

Una lectura desde la perspectiva de género en salud permite poner de manifiesto la relación que existe entre roles y estereotipos de género, inequidades de género y síntomas.

Los **determinantes de la salud relacionados con el género** son las normas, expectativas y funciones sociales que aumentan las tasas de exposición y la vulnerabilidad a los riesgos para la salud, así como la protección frente a los mismos, y que determinan los comportamientos de promoción de la salud, los patrones y posibilidades de búsqueda de atención sanitaria y las respuestas del sistema de salud en función del género. Son uno de los principales determinantes sociales de las inequidades sanitarias.

La **perspectiva interseccional** amplía esta lectura, y nos permite tener una mirada que relacione cómo otros vectores sociales, tales como la edad, la orientación sexual, la identidad de género, la etnia o procedencia, la religión, el nivel formativo, el nivel económico, la diversidad psíquica o física, entre otros, se relacionan de forma dinámica, y cómo el entrecruzamiento de estos ejes puede dar origen a vulnerabilidades específicas (Vohra-Gupta, 2023).

Por tanto, incorporar las perspectivas de género e interseccional en la salud no es solo una cuestión de ética y de justicia, sino también de efectividad de las intervenciones.

Es crucial que las mujeres y los hombres profesionales de la salud proporcionen una atención oportuna y de calidad a la población trans* y de género diverso, adoptando una actitud de escucha activa y respeto, que permita dar respuesta a las necesidades del individuo y su familia en las diferentes etapas del acompañamiento, manteniendo al mismo tiempo el compromiso de contribuir a la aceptación social de la diversidad de género, lo que supone desafíos importantes.

4. El acompañamiento profesional

El acompañamiento social

¿Qué puede aportar trabajo social en relación con el acompañamiento de menores con necesidades relacionadas con la identidad de género?

Vértigo, temor, duda, desorientación... Esto es lo que pueden experimentar algunas familias cuando sus criaturas les revelan dudas (o demandas) con relación a su identidad de género. También es lo que pueden experimentar a la hora de ponerse en contacto con cualquier profesional para plantear lo detectado ("¿Qué debo decir?" "¿Pensarán que soy una persona tráfobica?" "¿Me toparé con la 'secta del género'?" "¿Tendré que seguir todo lo que me digan o lo que diga mi criatura?").

Como profesionales, desde la mirada social, es importante recordar que algunas familias iniciarán sus consultas por propia iniciativa, otras serán derivadas, y las habrá que entren en contacto incluso en contra de su voluntad o de sus creencias. Mientras tanto, la mayoría de las criaturas o personas adolescentes podrían estar presentando necesidades, urgencias o presión a sus familiares.

Todos estos elementos habrá que tenerlos presentes desde que se reciba un primer volante, llamada o correo electrónico.

Al igual que una persona del campo sabe que antes de plantar hay que preparar el terreno, tener muy presente el clima y otros elementos, los profesionales de trabajo social pueden iniciar la preparación y exploración del entorno desde la recepción de la petición.

En este sentido, en algunas unidades de identidad de género se ha decidido que fueran los trabajadores sociales quienes establecieran el primer contacto con la situación, por ser la figura que puede tener una visión más amplia de la red, por la capacidad de gestión de los factores ambientales y por simbolizar la no patologización de la situación.

Iniciar el contacto con la situación implica, por un lado, hablar con una persona adulta de la familia o figura adulta referente (en caso de criaturas tuteladas por la Administración), así como con profesionales sociales, de la educación o del ámbito sanitario que estén interviniendo. Si trabajo social se caracteriza por una intervención en y pro-red, los primeros contactos deben perseguir establecer los puentes iniciales.

En ocasiones, el primer contacto como profesionales del trabajo social (o de otra disciplina) será telefónico. En este contacto inicial con una figura familiar, será importante ubicarlo en el contexto de la entidad, pero también lo será poder explorar la vivencia actual, las necesidades, los pasos dados, los temores..., tanto de la criatura como de su entorno.

Aparte de la exploración, la intención de esta primera llamada puede ser rebajar posibles angustias, ofrecer un contacto directo para consultas y facilitar pautas. Esta oferta se extiende a profesionales sociales, de la salud o la educación.

Si bien cualquier acompañamiento profesional se enriquece con un trabajo en red, cuando acompañamos a menores que presentan necesidades vinculadas a la identidad de género esto cobra mayor relevancia, especialmente en aquellas situaciones donde ya estén interviniendo servicios sociales, de protección o de salud.

El acompañamiento en género no sustituye al de otros equipos, sino que lo complementa.

Elementos a tener en cuenta en un primer contacto presencial desde trabajo social

Siguiendo en la línea de la llamada telefónica, el primer contacto presencial busca ser vivido como una experiencia de buen trato. Para este fin, puede ser importante pensar un *setting* acorde (por ejemplo: despachos con sofás, sin aspecto sanitario y con posibilidad de entrevistas largas). En función de las características de la situación, pueden acudir la familia directa y la criatura; únicamente los progenitores; la figura familiar aliada... o incluso aquella figura familiar más reacia.

Una imagen que puede resultar útil: el traje a medida

Individualizar cada situación es fundamental, así como transmitir que no hay obligación de realizar ningún itinerario determinado. Los espacios presenciales de encuentro con los trabajadores sociales pretenden fomentar la comunicación intrafamiliar, la libre expresión y la capacitación, especialmente para que la familia sea vivida como aliada por sus criaturas (diferenciando ser familia aliada de tener "líneas rojas", dudas, reticencias...).

El camino del género no ha de presentarse como un carril sin salidas, y el mejor escenario sería aquel que permitiera la libre expresión y exploración de las criaturas en espacios seguros, desde el amor incondicional y el respeto de sus entornos.

Un lema para el acompañamiento durante la transición social: no frenar, no empujar

Quizá muchas personas conozcan qué significa una transición médica (aquella que utiliza tratamientos o cirugías) pero desde hace tiempo, los colectivos de personas trans* están batallando para diferenciar estas acciones de la identidad de género.

Actualmente, la legislación del Estado español (entre otras) así lo reconoce. Por lo tanto, la transición social es aquella etapa (o etapas) en las que la persona puede iniciar acciones no médicas para ir explorando su camino identitario: el uso de otros pronombres; el uso de otro nombre; el uso de determinadas prendas de vestir; la modificación de la documentación de uso habitual...

A diferencia de la transición médica, las acciones llevadas a cabo en la transición social

son reversibles y progresivas. Este proceso y el acompañamiento a los entornos busca que los pasos sean vividos lo más reflexionados y seguros posibles. Un buen primer paso puede ser el del reconocimiento.

Temores y ajuste de ritmos

Tres temores suelen ser los más habituales en las familias: que lo que relata su criatura sea genuino; que no se arrepienta; y que no se exponga a violencias. Estos temores deberán poderse abordar, así como las posibles vivencias de duelo o las situaciones de fobia al colectivo de lesbianas, gais, transexuales bisexuales e intersexuales o LGTBI-fobia. Así mismo, el acompañamiento buscará acomodar los dos ritmos que plantearán las figuras protagonistas (probablemente la familia buscará un ritmo lento y la criatura o adolescente uno ágil).

Los espacios presenciales con trabajo social y los contactos telemáticos estarán abiertos a todas las personas relevantes del entorno de la criatura: abuelos y abuelas, hermanos y hermanas, parejas...

Otros aspectos fundamentales a trabajar desde el trabajo social: del proyecto de vida al fortalecimiento de una red

A nivel social, más allá de la exploración del género en entornos seguros, será importante abordar el diseño de un proyecto de vida motivador y saludable, así como fomentar las habilidades sociales y crear redes de apoyo.

Para ello, se puede ofrecer información de recursos educativos, ocupacionales, lúdicos, laborales, asociativos... Desde trabajo social, se realizará una prospección y coordinación

continua de aquellos recursos, asociaciones o trámites que puedan ser de utilidad.

En algunos casos, se pueden realizar asesoramientos a equipos docentes para la gestión de la revelación al grupo de clase, la adaptación y el reconocimiento de la identidad autopercebida o la gestión de aspectos cotidianos (vestuarios, habitaciones en campamentos...).

Todas las propuestas de recursos deben ofrecerse de manera individualizada, respetando el momento y las características de cada criatura y el entorno (por ejemplo: no todas las criaturas o familias desean contactar con asociaciones de iguales).

Dado que las figuras de referencia para algunas criaturas pueden ser virtuales, es importante abordar no solo cuáles son sus referentes en redes (y un uso saludable de las mismas, o estrategias para gestionar un posible ciberacoso), sino también poder ampliar el abanico e ir dando el paso hacia referentes del mundo físico para crear redes de apoyo.

En conclusión, un buen acompañamiento social busca incidir en un incremento de la esperanza, una reducción de la desesperanza y la creación de una red de apoyo lo más sólida posible.

Acompañamiento desde salud mental

Las personas que inician un camino en explorar su diversidad de género pueden requerir acompañamiento por parte de salud mental en algún momento del proceso.

Diversos estudios indican que, en comparación con la población general, las personas

de género diverso pueden ser una población especialmente expuesta a situaciones de **estrés y vulnerabilidad** para la presencia de algunos síntomas en el ámbito de salud mental, tales como procesos ansiosos, depresivos, estrés postraumático, autolesiones y conducta suicida, particularmente entre aquellas personas que necesitan un tratamiento médico afirmativo de su identidad (Arcelus *et al.*, 2016; Bouman *et al.*, 2017; Witcomb *et al.*, 2018; Herman *et al.*, 2019; Jones *et al.*, 2019; Bränström y Pachankis, 2022).

La identidad de género diversa no es una enfermedad mental. La sintomatología descrita se ha relacionado con traumas complejos, estigma, violencia y discriminación (Nuttbrock *et al.*, 2014; Peterson *et al.*, 2021).

En ese sentido, el modelo de estrés y resiliencia de las minorías de género (Testa, 2015) provee un modelo explicativo de vulnerabilidad en salud mental y de factores de protección en poblaciones minoritarias de género. En esta población, el **estrés de minorías** es único (adicional a los factores de estrés generales experimentados por todas las personas), con base social y crónico, y puede aumentar la vulnerabilidad de las personas trans* y con diversidad de género para desarrollar problemas de salud mental, tales como la ansiedad y la depresión (Institute of Medicine, 2011).

Además de los prejuicios y la discriminación en la sociedad en general, el estigma puede contribuir al abuso y la negligencia en las relaciones con compañeras/os y familiares, lo que, a su vez, puede conducir a malestares psicológicos. Sin embargo, estos síntomas son socialmente inducidos, y no son inherentes al hecho de ser una persona trans* o con diversidad de género.

Estos **factores de estrés externos** se relacionan con:

- Victimización basada en el género: actos verbales o físicos cometidos contra una persona trans* o de género diverso o contra su propiedad debido a su identidad o expresión de género.
- Rechazo basado en el género: múltiples formas de rechazo de individuos, instituciones y comunidades basadas en la identidad o expresión de género.
- Discriminación basada en el género: experiencias de dificultades para obtener vivienda, empleo, atención médica o documentos legales debido a la identidad o expresión de género.
- No afirmación de la identidad: dificultades para que otros reconozcan y acepten su diversidad de género.

Dichos factores externos pueden provocar **factores de estrés internos**:

- Expectativas negativas para eventos futuros: la creencia de que se puede experimentar eventos de prejuicio, discriminación y rechazo social. Estas creencias pueden basarse en experiencias personales previas similares y/o en el conocimiento del estigma social general contra personas de género diverso.
- Transfobia internalizada: adopción e internalización de actitudes sociales negativas hacia las personas de género diverso.
- No revelación de la identidad: esfuerzo por ocultar la identidad de género, generalmente como una forma de protegerse a sí mismo o de otros.

Por otro lado, los factores que promueven la resiliencia son: la conexión con la comunidad de personas de género diverso y el orgullo por presentar esta diversidad.

Género y neurodiversidad

En cuanto a la coocurrencia de autismo y diversidad de género, existe un incremento reciente del interés, la atención social y la producción científica. Se estima que un 5-13% de la población infantojuvenil que consulta por diversidad de género cumpliría criterios de autismo. A su vez, entre la población autista, el 4-6% tendrían diversidad de género (Kallitsounaki, 2022). Las guías clínicas al respecto continúan siendo escasas.

Strang *et al.*, en 2018, proponían unas orientaciones iniciales para el acompañamiento de las personas autistas de género diverso, diseñadas mediante consenso de expertos de diferentes países europeos. Destacan que se trata de una población que presenta una mayor vulnerabilidad, dado que su identidad es puesta en duda con mayor frecuencia por parte de sus entornos, tanto familiares como sanitarios o de iguales. Por otro lado, pueden tener mayores desafíos para comunicar sus necesidades en torno al género.

Los autores señalan además que las trayectorias en cuanto al género pueden ser muy heterogéneas, y que algunas necesidades en torno al género pueden atenuarse. Como conclusión, enfatizan que la condición de autismo no debería ser criterio de exclusión para recibir acompañamiento específico y tratamiento sensible y respetuoso (Strang, 2018; Strang 2021).

Rol de los profesionales de salud mental en el acompañamiento de jóvenes que consultan por diversidad de género

Los profesionales de salud mental pueden acompañar a la persona, brindando espacios respetuosos y sensibles que permitan promover un proceso reflexivo de exploración de la

identidad de género en las diferentes etapas evolutivas, así como estrategias de afrontamiento delante de algunas situaciones complejas, y la promoción de la resiliencia.

Resulta fundamental el respeto a la autonomía de la persona, acorde a su momento evolutivo, y evitar imponer las narrativas o ideas preconcebidas de los profesionales. Nuestro rol es ayudar a la persona a explorar y encontrar su propio camino de forma individualizada.

De igual modo y especialmente en etapas infantojuveniles, es importante el trabajo con las familias o los cuidadores principales de la persona, acompañando también sus propios procesos emocionales, en ocasiones relacionados con el miedo y la incertidumbre a lo largo del proceso.

Es relevante también evitar el sobretratamiento o la sobreintervención de salud mental en los casos en los que no hay un malestar emocional.

De manera específica, en aquellas personas jóvenes de género diverso que necesiten tratamientos medicalizados en su proceso, las figuras de salud mental pueden contribuir en:

- Explorar la **comprensión** de la persona sobre su identidad de género y sus objetivos; el grado de madurez para decisiones sanitarias informadas.
- Garantizar que la persona joven que consulta y las personas cuidadoras comprendan los efectos reversibles e irreversibles del tratamiento y que tienen expectativas apropiadas para los resultados del mismo.
- Confirmar el apoyo de las personas cuidadoras y el consentimiento para el tratamiento. Esto puede ser una oportunidad en los proveedores de salud mental para

promover y desarrollar su capacidad de aceptación y apoyo y ofrecer referencias para apoyos continuos de salud mental, si es necesario (Coyne, 2023).

Las acciones por parte de salud mental no deberían tener por objeto evaluar o confirmar la identidad de género de una persona, sino ayudar a estas personas jóvenes y a las cuidadoras a navegar en la toma de decisiones compartida sobre los diferentes pasos del proceso de transición.

Acompañamiento médico

Las identidades trans* y las diversas expresiones de género no normativas no constituyen por sí mismas una necesidad de atención médica; no obstante, es importante reconocer que las personas trans* comparten las necesidades de salud de la población general, y que, además, pueden requerir atención médica especializada que incluya acompañamiento, asesoría y seguimiento de tratamientos hormonales y algunos procedimientos quirúrgicos específicos, entre otros.

Este apartado no tiene como objetivo describir los tratamientos hormonales, los procedimientos quirúrgicos, ni detallar criterios para iniciar dichos tratamientos en personas trans*. Su propósito es ofrecer recomendaciones para el abordaje médico y el acompañamiento en los procesos de atención de la salud en general, así como proporcionar pautas generales para la interacción médica con personas trans* y con variabilidad de género.

Los profesionales de la salud que brindan atención médica a personas de género diverso durante la infancia o la adolescencia deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Es esencial recibir formación y adquirir experiencia en el abordaje de la identidad y la diversidad de género durante la infancia y la adolescencia. Esto incluye procurar comprender las complejidades de la experiencia trans* y mantenerse actualizado sobre las mejores prácticas, desarrollando habilidades para proporcionar apoyo sensible y eficaz.
- Es fundamental facilitar la exploración y las diferentes expresiones de género de manera abierta y respetuosa.
- En los diferentes ámbitos de la atención médica, es indispensable:
 - Reconocer la necesidad de un enfoque especializado para atender las preocupaciones relacionadas con la identidad de género, derivando de forma oportuna hacia la atención médica y/o quirúrgica pertinente.
 - Fomentar con las familias, las escuelas y otros entornos al alcance, la aceptación de las diversas expresiones e identidades de género.
 - Realizar una evaluación integral que abarque aspectos biológicos, psicológicos y sociales (algunos descritos en los apartados de “acompañamiento social” y “acompañamiento desde salud mental” de este artículo). Dicha evaluación debe tener en cuenta la historia médica, el bienestar mental y emocional, así como el entorno social de la persona.
 - Adquirir habilidades para evaluar la capacidad de asentir o consentir según la edad y el grado de madurez del menor (Coleman *et al.*, 2022).

Las unidades de asistencia sanitaria a menores trans* necesitan contar con un equipo de profesionales expertos en identidad de género que trabajen de manera multidisciplinar ofreciendo una atención centrada en la persona, que pueda responder a las necesidades individuales del menor y de su entorno socio-familiar (Moral-Martos *et al.*, 2022). En este equipo sanitario, pueden participar distintos referentes médicos especializados en el área de pediatría, medicina de familia, endocrinología y ginecología, entre otros.

Este personal médico-sanitario debe considerar los siguientes aspectos:

- Los menores trans* y sus familias tienen necesidades muy diversas en cuanto a las modificaciones corporales, por lo que cada acompañamiento ha de realizarse de manera individualizada, proporcionando una información completa ajustada a los requerimientos de cada persona y cada familia. Es preciso involucrar a las madres, los padres y los tutores en el proceso.
- Mediante un proceso de consentimiento informado, de ser requerida, se debe suministrar información detallada sobre los tratamientos farmacológicos disponibles, incluyendo los bloqueadores de pubertad, los tratamientos de afirmación de género y las posibles intervenciones quirúrgicas relacionadas. Esto implica explorar conocimientos y expectativas relacionadas, así como describir sus efectos, la temporalidad y los posibles efectos secundarios, teniendo en cuenta que el riesgo de estas intervenciones médicas está asociado a su grado de reversibilidad. Es crucial ajustar la información proporcionada a la edad y la capacidad de comprensión de cada individuo (Wylie *et al.*, 2017).
- Antes de iniciar el tratamiento, es fundamental informar sobre su impacto en la fertilidad y ofrecer las opciones disponibles para su preservación, si fuera posible.
- Es importante acompañar y apoyar al adolescente y a su familia en el proceso de toma de decisiones sobre el inicio de tratamientos farmacológicos y/o quirúrgicos. La autorización para iniciar tratamientos médicos, en especial aquellos que pueden ser irreversibles, como las intervenciones quirúrgicas, supone uno de los mayores retos para las familias, que viven la contradicción entre acompañar y respetar los tiempos de la persona y el temor a la toma de decisiones irreversibles de las que se puedan arrepentir (Missé y Parra, 2022).
- El inicio de tratamientos farmacológicos debe ajustarse al marco legal del territorio y a las recomendaciones de las guías clínicas disponibles, sin olvidar la necesidad de individualizar cada caso.
- Se ha de evaluar y asesorar sobre los factores de riesgo cardiovascular conforme a las directrices establecidas, proporcionando recomendaciones sobre un estilo de vida saludable que incluya una alimentación equilibrada, la práctica regular de ejercicio físico y la prevención de hábitos tóxicos. Además, se debe ofrecer información sobre anticoncepción si se requiere. También es esencial considerar la salud ósea en las distintas etapas del seguimiento.

Así, el abordaje de las personas con diversidad de género en el ámbito médico requiere un enfoque sensible y multidisciplinario. Si bien no todas las personas trans* necesitan atención médica, aquellas que sí lo requieran deben recibir un acompañamiento que respete sus necesidades específicas.

Es esencial que los profesionales de la salud estén debidamente formados y actualizados en las mejores prácticas para brindar un apoyo adecuado. La toma de decisiones en cuanto a tratamientos médicos ha de ser cuidadosamen-

te evaluada, considerando siempre el bienestar, la autonomía de la persona y la participación de sus tutores. Es crucial reconocer la importancia del cuidado de la salud en general en esta población, asegurando una atención integral.

5. Perspectiva ética y de derechos humanos

Es fundamental recordar que todo acompañamiento a personas menores, y especialmente aquellas que se encuentren en situación de especial vulnerabilidad, debe tener presente tanto una perspectiva de derechos humanos como una perspectiva ética.

La **Declaración Universal de los Derechos Humanos** refiere que se tendrá en cuenta el derecho a la dignidad y al libre desarrollo de la personalidad, el derecho a la igualdad y a la no discriminación, el derecho a la intimidad personal y familiar, a la vida privada, lo que incluye la identidad de género.

Es relevante reconocer la existencia de los **Principios de Yogyakarta** (aplicación de la legislación internacional de derechos humanos en relación con la orientación sexual y la identidad de género), así como otras legislaciones locales, nacionales e internacionales.

En resumen, hemos explorado en este documento la complejidad del acompañamiento sociosanitario a personas trans* menores de edad, considerando que ha de primar el

interés superior del menor (de acuerdo con el Comité de los Derechos del Niño de Naciones Unidas). Desde el paradigma social de protección, es crucial considerar la identidad trans* y las diversas expresiones de género como una manifestación legítima de la diversidad humana, esto implica respetar la diversidad, entendiendo que más allá del género, lo esencial es la persona.

Es necesario promover un cambio de perspectiva social que supere los estereotipos, evitando la discriminación y el sufrimiento, y actuar en los ámbitos educativo, social y sanitario, sin patologizar las diferencias. Reconocer el valor positivo en la diversidad es un imperativo ético que debe guiar nuestras acciones y decisiones (Gabaldón Fraile, 2020).

Los profesionales que acompañan a personas trans* deben siempre buscar el mayor beneficio, actuando desde la prudencia y reconociendo que la construcción de la identidad de género es un proceso que requiere respetar los ritmos individuales, por lo que es funda-

mental garantizar un apoyo respetuoso y empático, sin olvidar que nuestros conocimientos y actitudes respecto a la variabilidad y la identidad de género podrían tener un impacto significativo en la calidad de vida de las personas trans* y sus familias.

6. Bibliografía

- Arcelus J, Claes L, Witcomb GL, Marshall E, Bouman WP. Risk Factors for Non-Suicidal Self-Injury Among Trans Youth. *J Sex Med.* 2016;13(3):402-12.
- Bouman WP, Claes L, Brewin N, Crawford JR, Millet N, Fernández-Aranda F, *et al.* Transgender and anxiety: A comparative study between transgender people and the general population. *Int J Transgend.* 2017;18(1):16-26.
- Bränström R, Stormbom I, Bergendal M, Pachankis JE. Transgender-based disparities in suicidality: A population-based study of key predictions from four theoretical models. *Suicide Life Threat Behav.* 2022;52(3):401-12.
- Coleman E, Radix AE, Bouman WP, Brown GR, De Vries ALC, Deutsch MB, *et al.* Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. *Int J Transgend Health.* 2022; 23(Supl 1):S1-259.
- Coyne CA, Huit TZ, Janssen A, Chen D. Supporting the Mental Health of Transgender and Gender-Diverse Youth. *Pediatr Ann.* 2023;52(12):e456-61.
- Gabaldón Fraile S. Infancia y Adolescencia Trans. Reflexiones éticas sobre su abordaje. [Tesis doctoral]. [Internet]. Universitat de Barcelona; 2020. Disponible en: <http://hdl.handle.net/2445/171095>
- Hashemi L, Weinreb J, Weimer AK, Weiss RL. Transgender Care in the Primary Care Setting: A Review of Guidelines and Literature. *Fed Pract.* 2018;35(7):30-7.
- Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, *et al.* Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. En: *Yearbook of Pediatric Endocrinology.* European Society for Paediatric Endocrinology; 2018.
- Herman JL, Brown TNT, Haas AP. *Suicide thoughts and attempts among transgender adults. Findings from the 2015 US Transgender Survey.* [Internet]. Williams Institute UCLA School of Law; 2019. Disponible en: <https://escholarship.org/content/qt1812g3hm/qt1812g3hm.pdf>
- Jones BA, Pierre Bouman W, Haycraft E, Arcelus J. Mental health and quality of life in non-binary transgender adults: a case control study. *Int J Transgend.* 2019;20(2-3):251-62.
- Kallitsounaki A, Williams DM. Autism Spectrum Disorder and Gender Dysphoria/Incongruence. A systematic Literature Review and Meta-Analysis. *J Autism Dev Disord.* 2023;53(8):3103-17.
- Missé M, Parra N. Adolescencias trans: Acompañar la exploración del género en tiempos de incertidumbre. [Internet]. Ajuntament de Barcelona; 2022. Disponible en: https://ajuntament.barcelona.cat/lgtbi/sites/default/files/documentacio/informe_adolescencia_trans_esp_web.pdf
- Moral-Martos A, Guerrero-Fernández J, Gómez-Balaguer M, Rica Echevarría I, Campos-Martorell A, Chueca-Guindulain MJ, *et al.* Guía clínica de atención a menores transexuales, transgéneros y de género diverso. *An Pediatr.* 2022;96(4):349.e1-11.
- Nuttbrock L, Bockting W, Rosenblum A, Hwahng S, Mason M, Macri M, *et al.* Gender abuse and major depression among transgender women: a prospective study of vulnerability and resilience. *Am J Public Health.* 2014;104(11):2191-8.

- Peterson AL, Bender AM, Sullivan B, Karver MS. Ambient Discrimination, Victimization, and Suicidality in a Non-Probability U.S. Sample of LGBTQ Adults. *Arch Sex Behav*. 2021;50(3):1003-14.
- Riaño Galán I, Del Río Pastoriza I, Chueca Guindulain M, Gabaldón Fraile S, De Montalvo Jááskeläinen F. Posicionamiento Técnico de la Asociación Española de Pediatría en relación con la diversidad de género en la infancia y la adolescencia: mirada ética y jurídica desde una perspectiva multidisciplinar. *An Pediatr*. 2018;89(2):123.e1-6.
- Strang JF, Meagher H, Kenworthy L, De Vries ALC, Menvielle E, Leibowitz S, et al. Initial Clinical Guidelines for Co-Occurring Autism Spectrum Disorder and Gender Dysphoria or Incongruence in Adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2018; 47(1):105-15.
- Strang JF, Knauss M, Van der Miesen A, McGuire JK, Kenworthy L, Caplan R, et al. A Clinical Program for Transgender and Gender-Diverse Neurodiverse/ Autistic Adolescents Developed through Community-Based Participatory Design. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2021;50(6):730-45.
- Testa R, Habarth J, Peta J, Balsam K, Bockting W. Development of the gender minority stress and resilience measure. *Psychol Sex Orientat Gen Divers*. 2015;2(1):65-77.
- Witcomb GL, Claes L, Bouman WP, Nixon E, Motmans J, Arcelus J. Experiences and Psychological Wellbeing Outcomes Associated with Bullying in Treatment-Seeking Transgender and Gender-Diverse Youth. *LGBT Health*. 2019;6(5):216-26.
- World Health Organization. *The thirteenth general programme of work 2019-2023*. Geneva: WHO; 2019.
- Zhang Q, Goodman M, Adams N, Corneil T, Hashemi L, Kreukels B, et al. Epidemiological considerations in transgender health: A systematic review with focus on higher quality data. *Int J Transgend Health*. 2020;21(2):125-37.



Bayer Hispania, S.L.

Avda. Baix Llobregat 3-5
08970 Sant Joan Despí
Barcelona, Spain