

AVANCES METODOLÓGICOS: DISEÑO DE ENSAYOS CLÍNICOS CON PERSPECTIVA DE SEXO Y GÉNERO

MANUEL MEDINA RODRÍGUEZ

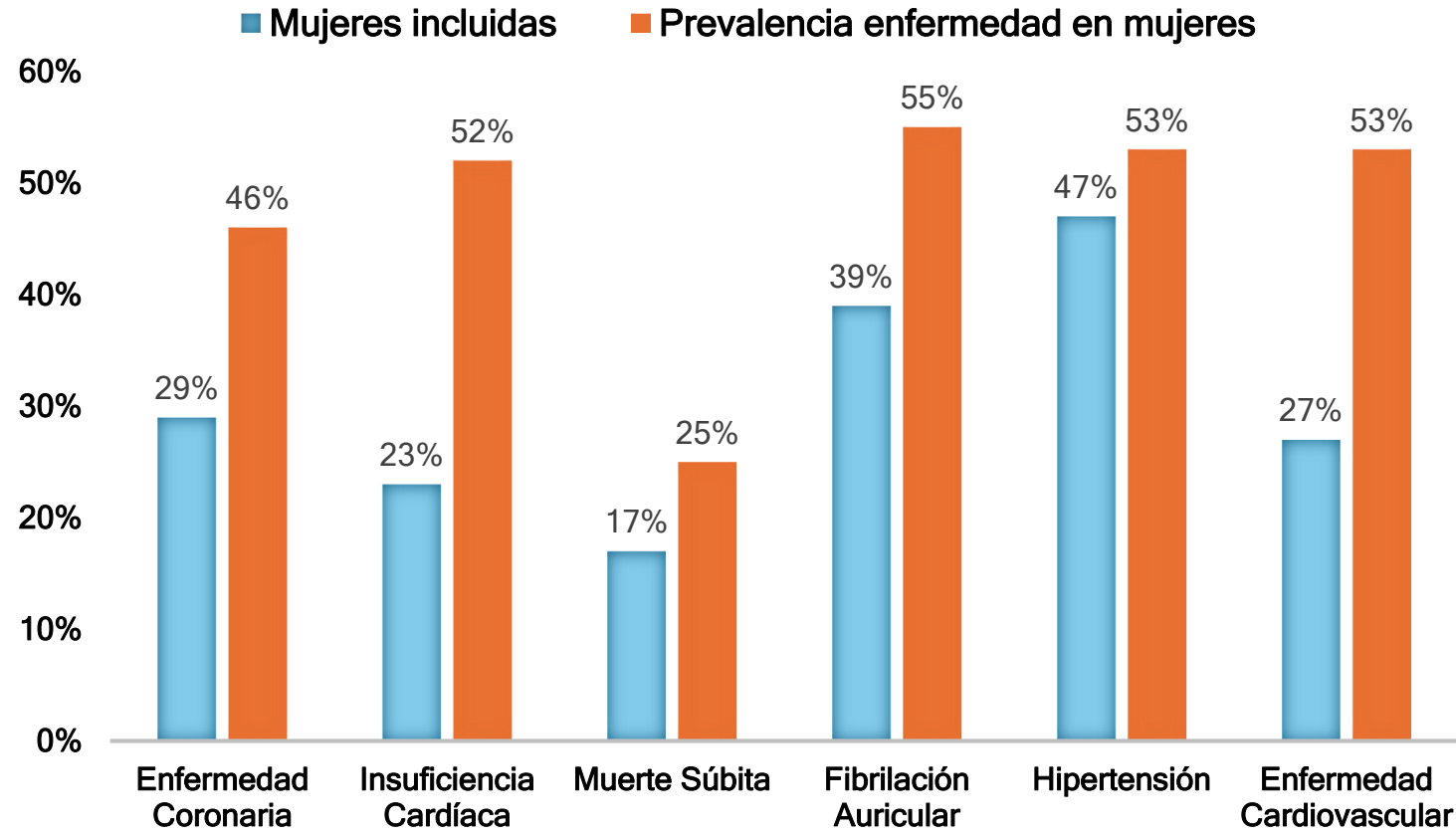
¹Unidad de Ictus. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen del Rocío

²Laboratorio Neurovascular. Instituto de Biomedicina de Sevilla

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

No existen conflictos de interés

Mujeres incluidas en ensayos clínicos VS Prevalencia en mujeres



Tan solo el 27% de los pacientes incluidos fueron mujeres (258 ensayos clínicos)

SEXO Y GÉNERO



	SEXO	GÉNERO
¿Qué es?	Dimensión biológica	Dimensión Sociocultural
¿Qué lo define?	- Genética - Anatomía (masa corporal...) - Fisiología (hormonas...)	- Roles y normas - Identidad - Relaciones
Impacto metodológico	- Farmacocinética - Farmacodinamia	- Sesgo de selección - Adherencia y pérdidas - Reporte de síntomas

Mientras que el **sexo** nos obliga a ajustar la dosis por miligramo según el metabolismo, el **género** nos obliga a ajustar nuestro protocolo de reclutamiento y seguimiento para no perder la muestra.

SEXO

Drug Safety:

Most Drugs Withdrawn in Recent Years Had Greater Health Risks for Women

GAO-01-286R
Published: Jan 19, 2001. Publicly Released: Feb 09, 2001.



Jump To

ADSEAT – Adaptive seat to reduce neck injuries for female and male occupants

Astrid Linder^{a,*}, Sylvia Schick^b, Wolfram Hell^b, Mats Svensson^c, Anna Carlsson^c, Paul Lemmen^d, Kai-Uwe Schmitt^e, Andreas Gutsche^f, Ernst Tomasch^f

^a The Swedish Road and Transport Research Institute, VTI, Box 8072, 412 78 Gothenburg, Sweden
^b Ludwig-Maximilians-Universitaet Muenchen, Institute for Legal Medicine, Nussbaumstrasse 26, 80336 Munich, Germany
^c Chalmers University of Technology, Vehicle Safety Division, Department of Applied Mechanics, 402 78 Gothenburg, Sweden
^d Humanetics Europe GmbH, Linnewever 12, 2292 JH Wateringen, The Netherlands
^e Stiftung Arbeitsgruppe für Unfallmechanik, Research, Winkelriedstrasse 27, 8006 Zurich, Switzerland
^f Graz University of Technology, Vehicle Safety Institute, Inffeldgasse 23/I, 8010 Graz, Austria

FDA 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)

Zolpidem Dosing Recommendations for Adults (Non-Elderly)

	Dosing recommendations in current drug label for zolpidem	FDA's proposed new dosing recommendations for zolpidem
Ambien, Edluar, Zolpimist	Men and Women: 10 mg once daily, immediately before bedtime	Women: 5 mg once daily, immediately before bedtime Men: 5 or 10 mg once daily, immediately before bedtime
Ambien CR	Men and Women: 12.5 mg once daily, immediately before bedtime	Women: 6.25 mg once daily, immediately before bedtime Men: 6.25 or 12.5 mg once daily, immediately before bedtime

- <https://wayback.archive-it.org/7993/20161022053201/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm334033.htm#dosing>
- <https://www.gao.gov/products/gao-01-286r>

DISEÑO FASE I – PK/PD – EL HOMBRE “70KG”

RESEARCH

Open Access

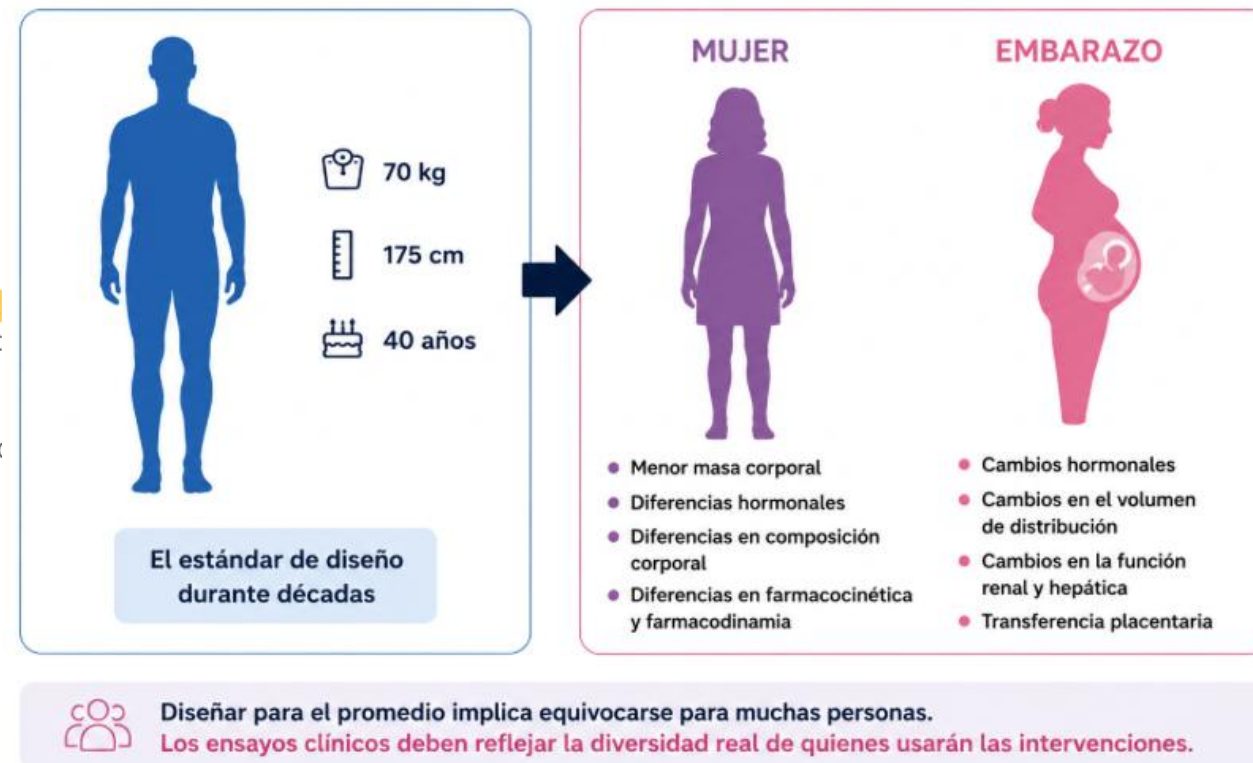
Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women

Irving Zucker^{1,2*} and Brian J. Prendergast³



Conclusions: Sex differences in pharmacokinetics strongly predict sex-specific ADRs for women but not men. This sex difference was not explained by sex differences in body weight. The absence of sex-stratified PK information in public records for hundreds of drugs raises the concern that sex differences in PK values are widespread and of clinical significance. The common practice of prescribing equal drug doses to women and men neglects sex differences in pharmacokinetics and dimorphisms in body weight, risks overmedication of women, and contributes to female-biased adverse drug reactions. We recommend evidence-based dose reductions for women to counteract this sex bias.

¿PARA QUIÉN DISEÑAMOS LOS ENSAYOS CLÍNICOS?



1. Soldin OP et al. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet. 2009; 48(3): 143-157
2. Zucker I et al. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. 2020. Biol Sex Differ. 2020; 11(1): 32

DISEÑO FASES II-III – POTENCIA ESTADÍSTICA Y TAMAÑO MUESTRAL

Enfoque tradicional: poder calculado para la muestra global; análisis de **sexo como *post-hoc***.

Enfoque actual: poder estadístico para detectar **interacciones por sexo**, no solo efectos principales.

- Interacción cuantitativa: “*más bueno para uno que para otros*”.
- Interacción cualitativa: “*bueno para unos, malo para otros*”

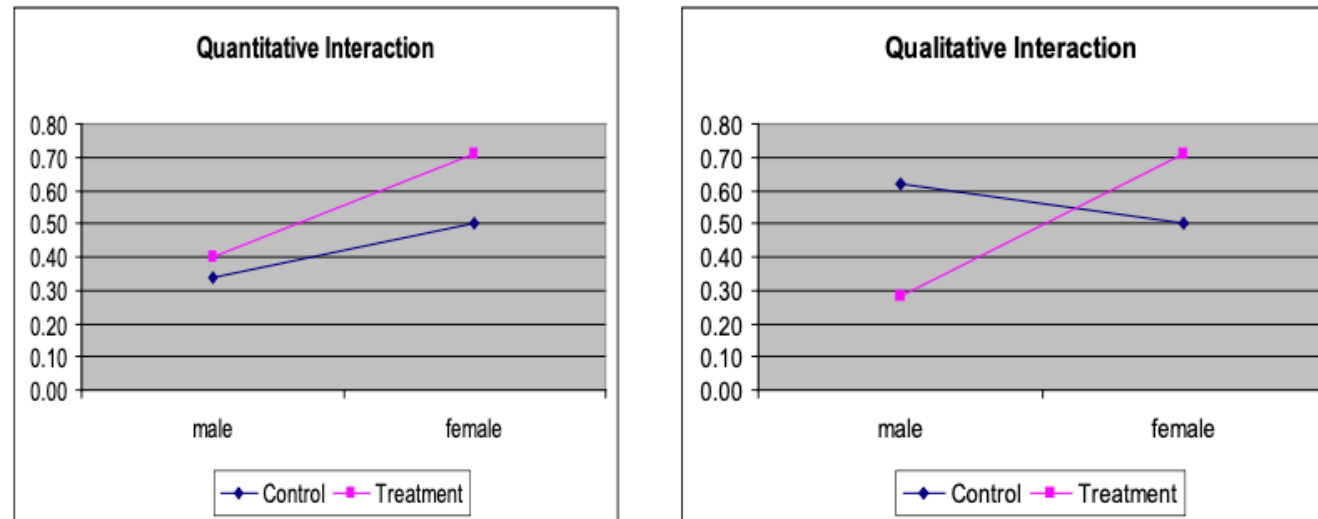


Figure 1. Illustrations of quantitative (left graph) and qualitative (right graph) interactions .

DISEÑO FASES II-III – COSTE ESTADÍSTICO: SUBGRUPOS vs INTERACCIÓN

Prevalencia 50-50

	Análisis por Subgrupos	Análisis de Interacción
Objetivo clínico	¿Funciona el fármaco en mujeres? ¿y en hombres?	¿Es el beneficio y/o el riesgo estadísticamente diferente en hombres que mujeres?
Matemática	Varianza doble de la muestra total	Varianza es cuatro veces del efecto principal
Tamaño muestral	2 x N	4 x N

Ejemplo → Para una n
global de 100 pacientes

200 pacientes

Error tipo I (alfa)
para interacción

0.05

Tamaño muestral

400 pacientes

DISEÑO FASES II-III – COSTE ESTADÍSTICO: SUBGRUPOS vs INTERACCIÓN

Prevalencia distinta a 50-50

	Análisis por Subgrupos	Análisis de Interacción
Objetivo clínico	¿Funciona el fármaco en mujeres? ¿y en hombres?	¿Es el beneficio estadísticamente diferente en hombres que mujeres?
Matemática	Tamaño global en función del grupo minoritario	Varianza es inversamente proporcional al tamaño del grupo
Tamaño muestral	N/prevalencia menor grupo	$\left(\frac{1}{Prev.hombres} + \frac{1}{Prev.mujeres} \right) \times N$

Ejemplo → 100 pacientes en Estenosis carotídea (62.5% hombres y mujeres 37.5%)

N=267 pacientes (100 mujeres + 167 hombres)

Error tipo I (alfa) para interacción	Tamaño muestral
0.05	427

DISEÑO FASES II-III – COSTE ESTADÍSTICO: SOLUCIONES

ANÁLISIS DE INTERACCIÓN → mantener $\alpha=0.05$ para efecto global, pero **relajar α para el término de interacción (SCREENING)** y permitir una detección temprana de la interacción

EJEMPLO 50/50; N=100

Error tipo I (α)	Tamaño muestral	Aumento
0.05	400	0
0.1	316	+216
0.2	228	+128

EJEMPLO CARÓTIDAS; N=100

Error tipo I (α)	Tamaño muestral	Aumento
0.05	427	+327
0.1	336	+236
0.2	244	+144

Es menos dañino cometer un error tipo I (hombres y mujeres responden distinto), que un error tipo II (responden igual).

ANÁLISIS POR SUBGRUPO → Sobremuestreo o *oversampling*

DISEÑO FASES II-III – COSTE ESTADÍSTICO: LA SOLUCIÓN BAYESIANA

ESTADÍSTICA BAYESIANA

PRÉSTAMO DINÁMICO DE INFORMACIÓN (DYNAMIC BORROWING): complementa los datos experimentales con datos históricos o del mundo real, pero solo utiliza esa información si los datos antiguos coinciden con los nuevos



REDUCE EL TAMAÑO MUESTRAL

REQUERIDO

Eficacia mujeres = Peso de la evidencia x efecto observado mujeres + (1 – evidencia)x efecto global

DATOS OBSERVADOS = EVIDENCIA

El modelo bayesiano eleva el tamaño muestral efectivo de mujeres, logrando aumentar el poder estadístico.

DATOS OBSERVADOS $\neq$ EVIDENCIA

El modelo asume interacción y "obliga" a evaluar únicamente las mujeres reclutadas, restando potencia y evitando inferencias erróneas

DISEÑO ENSAYOS CLÍNICOS: ESTRATIFICACIÓN POR SEXO

ESTRATIFICACIÓN POR SEXO → reduce la variabilidad en los datos derivada del sexo, reduciendo la varianza residual (error no explicado)

$$N \text{ estratificado} \approx N \times (1 - R^2)$$

R^2 → proporción varianza en resultado clínico → si el sexo influye, **REDUCE EL TAMAÑO MUESTRAL**

→ si el sexo NO influye, el tamaño muestral no aumenta

VENTAJAS

- Aumenta potencia estadística
- Garantizamos equilibrio (validez interna del estudio)
- Evita celdas vacías en análisis de interacción

DESVENTAJAS

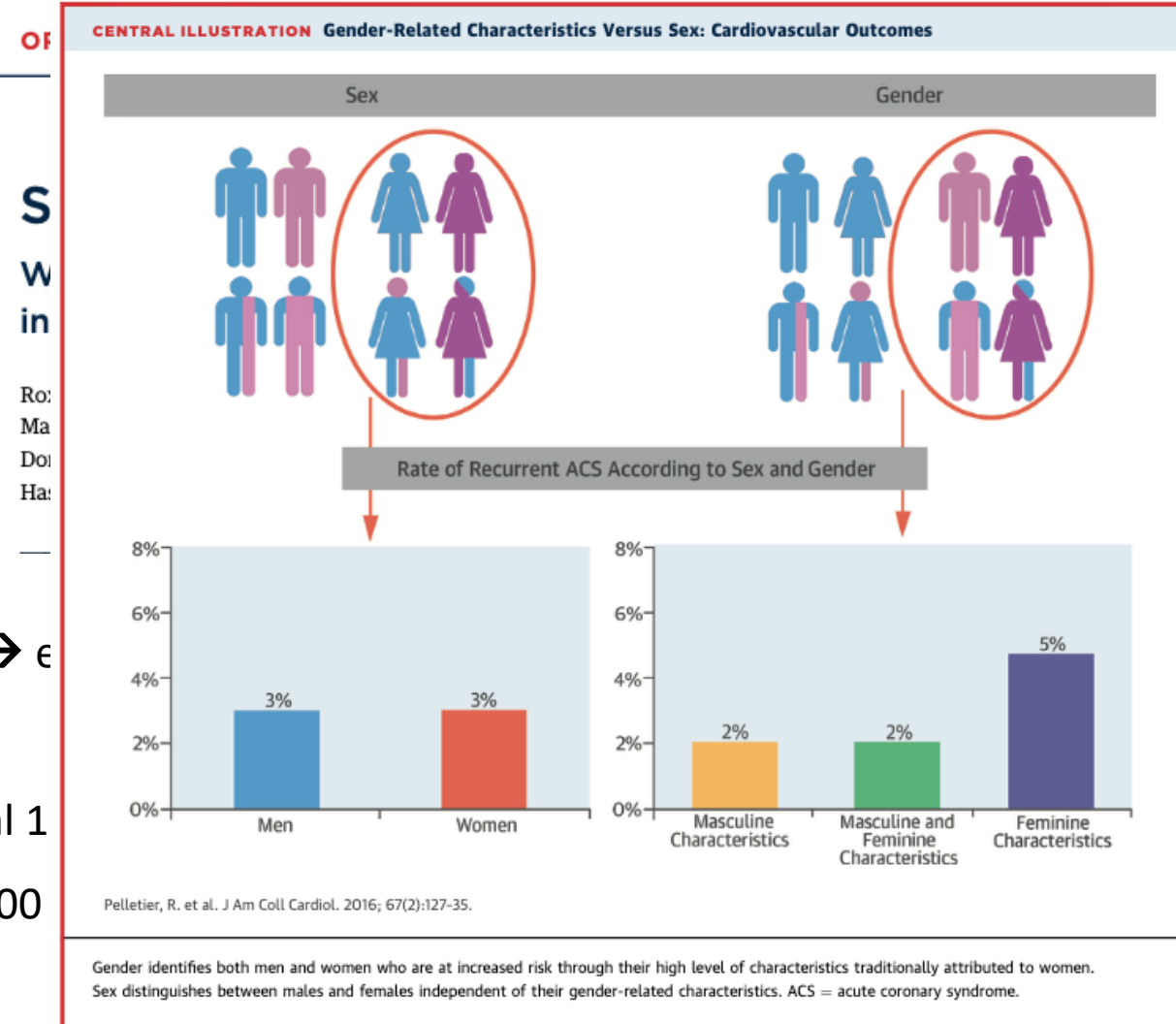
- Si no influye, reduce ligeramente el poder estadístico.
- Sobreestratificación (NIHSS, sexo, centro, FIV...) → celdas vacías
- Bloques predictibles



UNIDAD DE ICTUS
HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO

GÉNERO

IMPACTO DE LOS ROLES DE GÉNERO



GENESIS-PRAXY COHORT → síndrome coronario agudo

- Masculinidad: cercano al 1
- Feminidad: cercano al 100

síndrome coronario

social...)

El rol de género predijo mejor el riesgo de un nuevo síndrome coronario agudo que el sexo

DISEÑO ENSAYOS CLÍNICOS – PERSPECTIVA DE GÉNERO

FASE DEL ENSAYO	SIN PERSPECTIVA	CON PERSPECTIVA
Variable	Hombre/mujer → biología = sociedad	Índices Género Validados para medir el impacto del rol
Criterios de inclusión	Exclusión mujeres edad fértil	Protocolos anticoncepción y pruebas embarazo seriadas
Logística	Visitas rígidas en horario de mañana, presenciales	Flexibles, telemedicina, soporte de transporte y adaptación rol de cuidador
Pérdidas	Aleatorias (manejo mediante imputación simple)	Manejo mediante imputación múltiple (sobrecarga social...)
Evaluación clínica (PROMS)	Ignora que el género dicta cómo los pacientes comunican	Incluir síntomas atípicos y validación cruzada de resultados reportados por el paciente

Si un protocolo **ignora el rol social del paciente**, no estamos perdiendo mujeres por falta de eficacia de la molécula, **las estamos perdiendo por un diseño excluyente.**

CONCLUSIONES

- 1. La perspectiva de sexo y género es metodología.** El sexo biológico nos obliga a ajustar la dosis molecular (PK/PD); el género nos exige rediseñar el protocolo y la logística.
- 2. La estadística moderna ayuda a la perspectiva de sexo.** Buscar diferencias con análisis de subgrupos clásicos dispara el tamaño muestral. Sin embargo, **estratificar por sexo** y usar **modelos bayesianos (préstamo dinámico)** salva la viabilidad financiera del ensayo.
- 3. El análisis de interacción.** Relajar el umbral ($\alpha=0.20$) transforma el análisis en una herramienta vital de *screening* temprano de interacción.
- 4. Ignorar la carga social o no adaptar los criterios de inclusión femeninos** no es un problema ético, es un **fallo crítico en la validez interna y externa.**