

Reumatología con perspectiva de género ¿Tiene sentido?

Victoria Navarro

Loreto Carmona



NUEVOS AVANCES EN
REUMATOLOGÍA
E IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

2ª edición

¿Qué es la perspectiva
de género?

Definición de sexo y género



El **sexo** es una variable nominal que nos permite dividir los resultados entre dos grupos de población con **biología** diferenciada

- Hombre
- Mujer
- Intersexo



El **género** no se puede recoger en una sola variable.

Hablamos de enfoque/perspectiva de género a

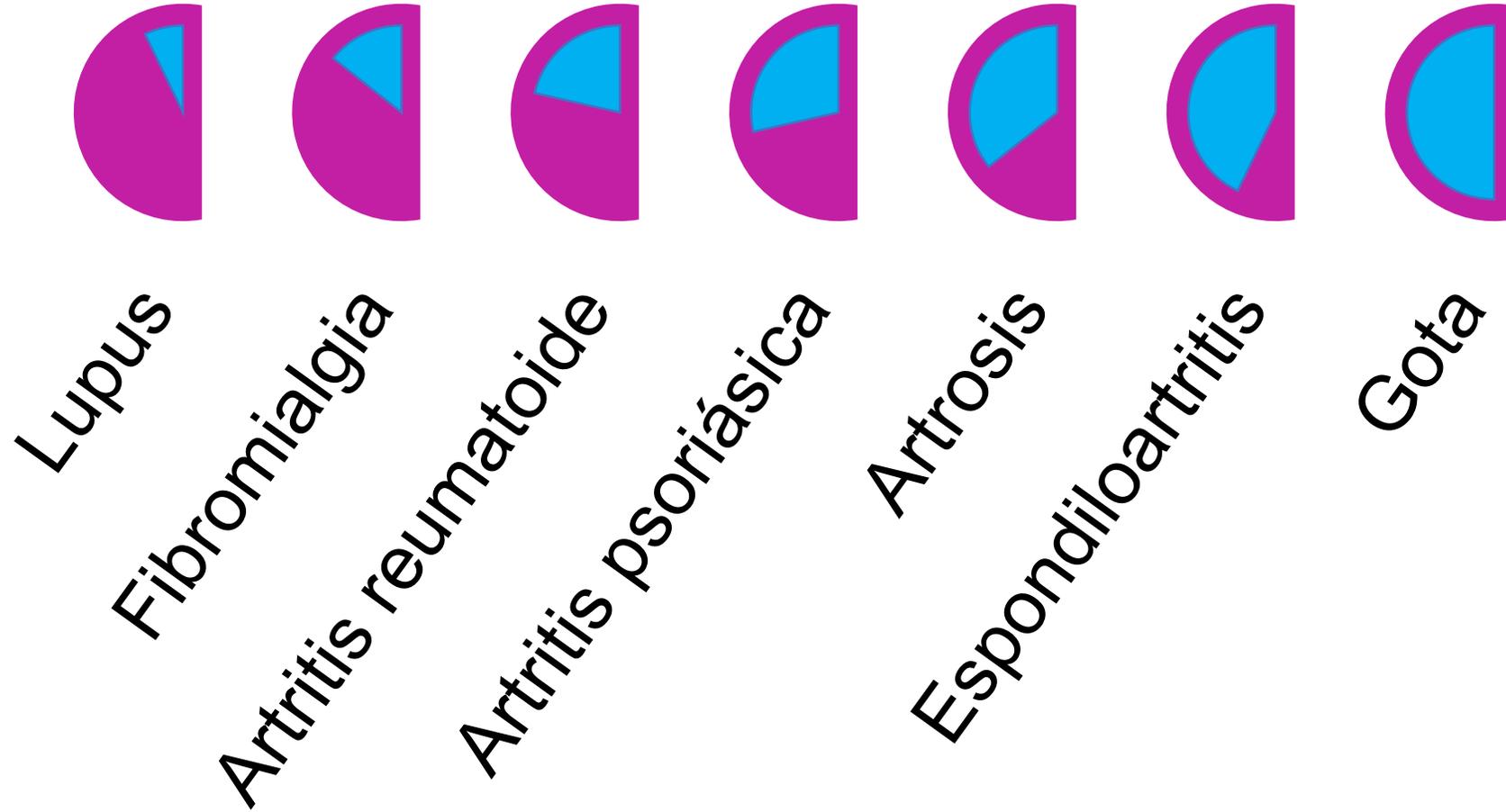
- Estudiar los resultados por sexos
- Intentar explicar las diferencias si existen
 - cualitativo
 - variables relacionadas con **roles**



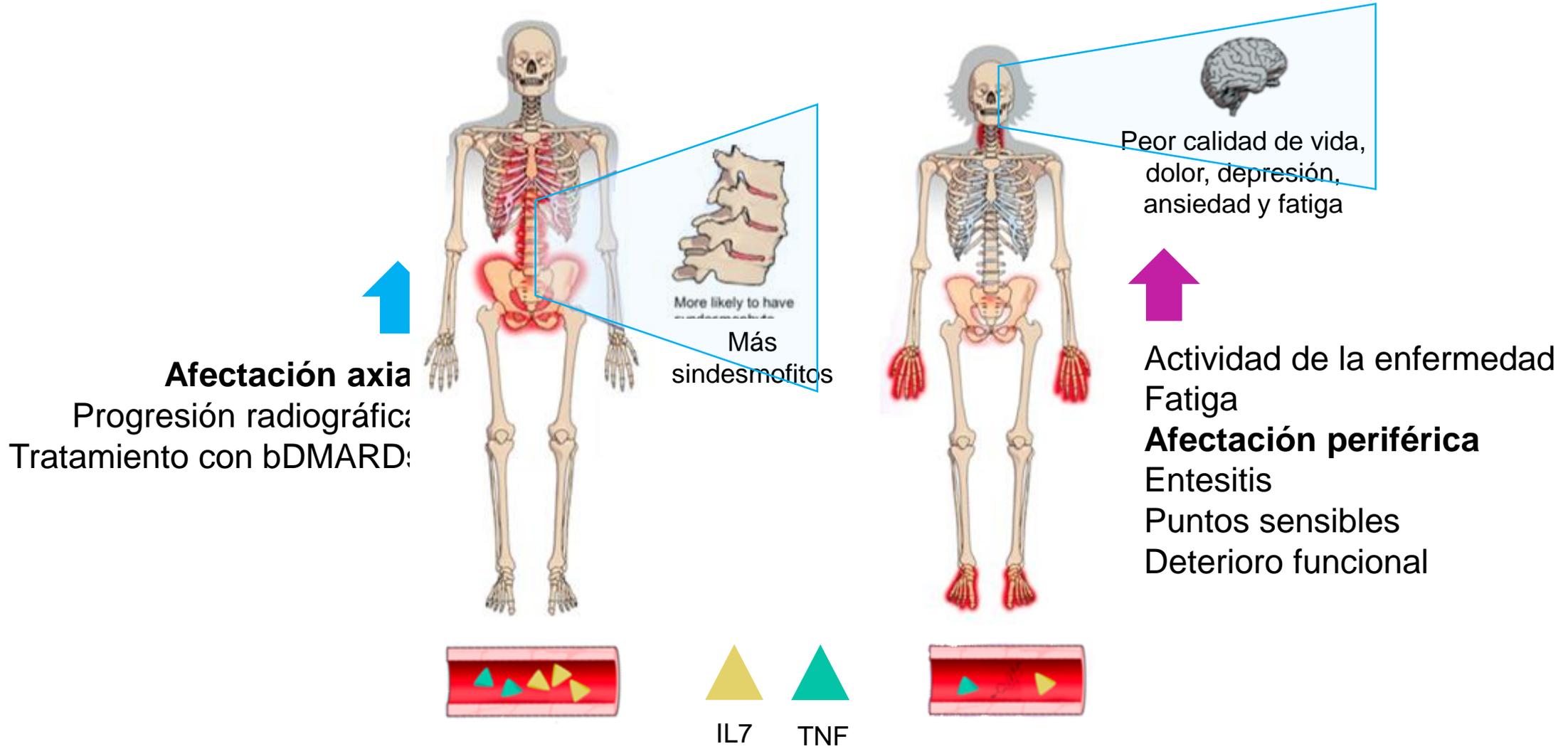
Loreto

¿Son hombres y mujeres iguales?

La prevalencia de las distintas ERyMEs varía entre sexos



Diferencias entre sexos en EspAax



Diferencias entre sexos en APs

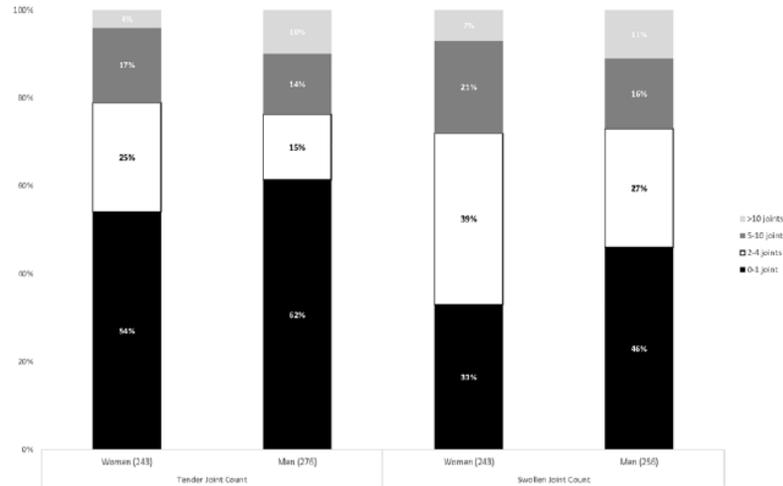


Figure 1. Joint score distributions.

No diferencias en cuanto a manifestaciones clínicas

Table 2. Quality of life, disability, and work productivity compared between men and women with PsA.

	Women		Men		P
	n	Outcome	n	Outcome	
EQ-5D utility score	435	0.80 (0.2) ^a	508	0.82 (0.2) ^a	0.02
Pain domain, no pain	440	120 (27.3) ^b	515	158 (30.7) ^b	0.12
EQ-5D utility score, Low (< 0.65)		64 (14.7) ^b		59 (11.6) ^b	0.02
Medium (0.65-0.85)		203 (46.7) ^b		216 (42.5) ^b	–
High (> 0.85)		168 (38.6) ^b		233 (45.9) ^b	–
HAQ-DI score	422	0.56 (0.6) ^a	493	0.41 (0.5) ^a	< 0.01
Mild (0-1)		332 (78.7) ^b		429 (87.0) ^b	< 0.01
Moderate (1-2)		85 (20.1) ^b		59 (12.0) ^b	–
Severe (> 2)		5 (1.2) ^b		5 (1.0) ^b	–
PsAID12 score	419	2.66 (2.1) ^a	500	2.27 (1.98) ^a	< 0.01
Pain NRS		2.97 (2.3) ^a		2.53 (2.2) ^a	< 0.01
Fatigue NRS		3.17 (2.5) ^a		2.58 (2.4) ^a	< 0.01
PsAID12 score		325 (77.6) ^b		420 (84.0) ^b	0.01
Acceptable (0-4)		94 (22.4) ^b		80 (16.0) ^b	–
Not acceptable (> 4)					
WPAI, % of activity impairment	423	27.9 (22.0) ^a	511	24.6 (22.4) ^a	< 0.01
WPAI, % of work time missed	210	4.0 (14.0) ^a	302	5.8 (19.2) ^a	0.62

^a Values are mean (SD). ^b Values are n (%). EQ-5D: EuroQoL 5-Dimension questionnaire; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire–Disability Index; NRS: numerical rating scale; PsA: psoriatic arthritis; PsAID12: 12-item Psoriatic Arthritis Impact of Disease; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment questionnaire.

Claras diferencias en las medidas de calidad de vida e impacto

Gossec L, et al. Women With Psoriatic Arthritis Experience Higher Disease Burden Than Men: Findings From a Real-World Survey in the United States and Europe. *J Rheumatol.* 2023 Feb;50(2):192-196

Diferencias entre sexos en APs

- Significantly worse/higher score in men than women
- Significantly worse/higher score in women than men
- No significant difference between women and men
- No P values reported

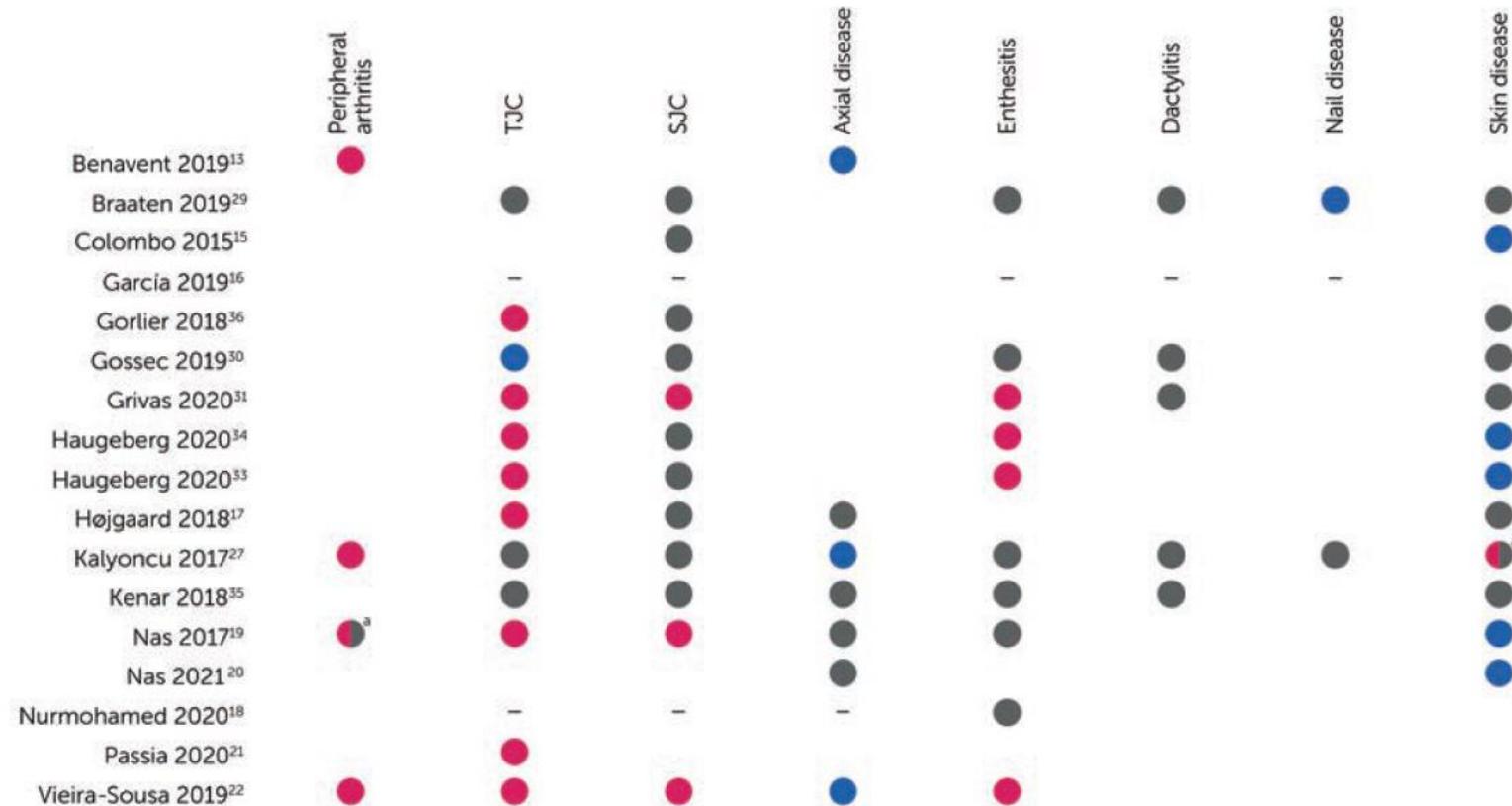


Figure 1. Summary of clinical characteristics. ^a Study reported P values for > 1 comparison and the result was different between comparisons. SJC: swollen joint count; TJC: tender joint count.

Más actividad periférica y entesitis en mujeres.

Más actividad axial y en piel en hombres.

Diferencias entre sexos en APs

PROs peor en mujeres

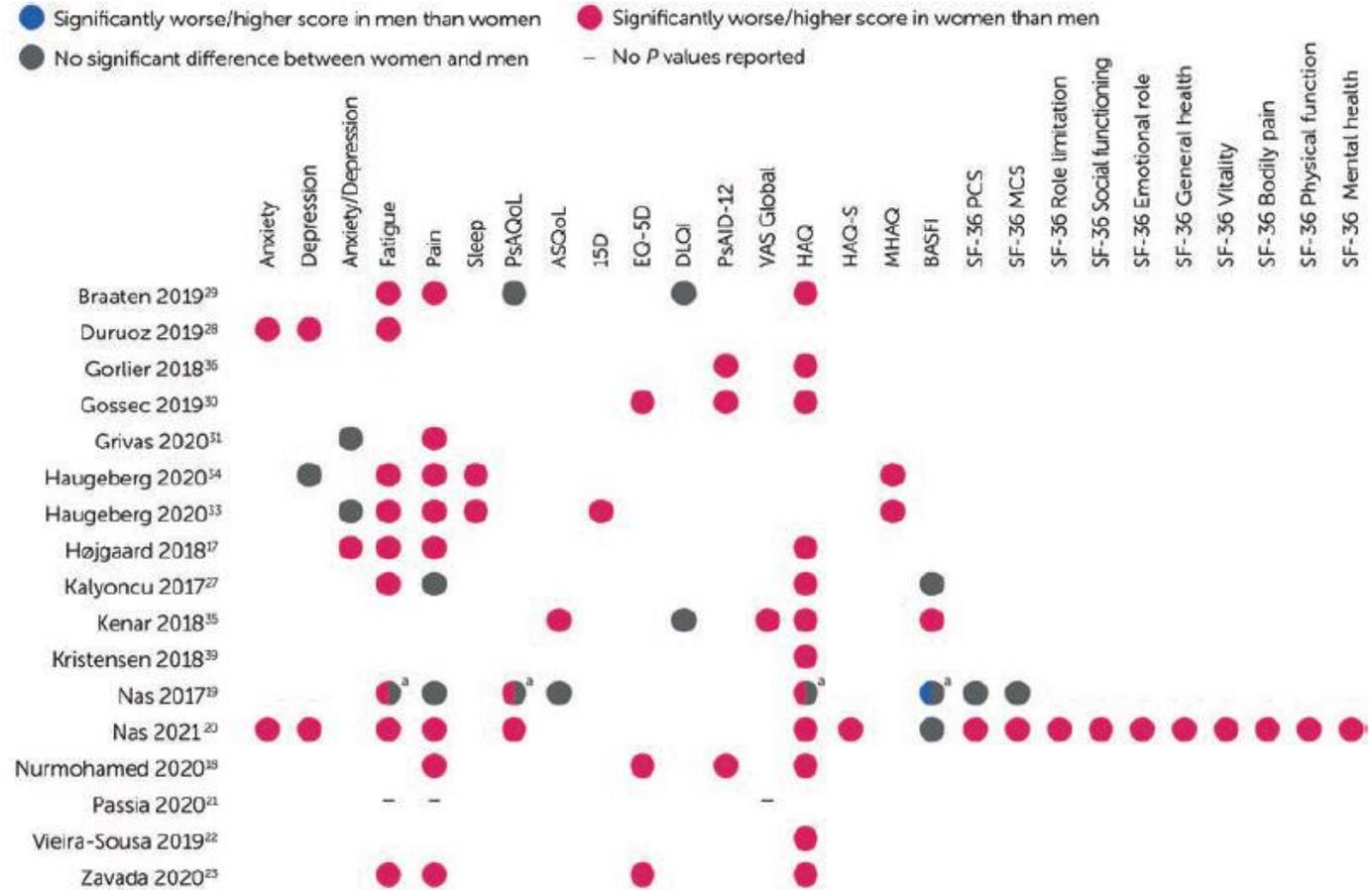


Figure 2. Summary of patient-reported outcomes. ^a Study reported *P* values for the comparison of results with (left hand side of the circle) and without (right hand side of the circle) adjustment for age, BMI, smoking and disease progression. 15D: 15-dimensional instrument; ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; HAQ: Health Assessment Questionnaire; HAQ-S: Health Assessment Questionnaire for the Spondyloarthropathies; MCS: mental component summary; MHAQ: Modified Health Assessment Questionnaire; PCS: physical component summary; PsAID-12: 12-item Psoriatic Arthritis Impact of Disease; PsAQoL: Psoriatic Arthritis Quality of Life; SF-36: 36-item Short Form Health Survey; VAS: visual analog scale.

Existen diferencias en el tiempo al diagnóstico y tratamiento

Las mujeres consultan más por síntomas reumáticos que los hombres y se les hacen más pruebas antes del diagnóstico. Sobre todo en pacientes de más edad

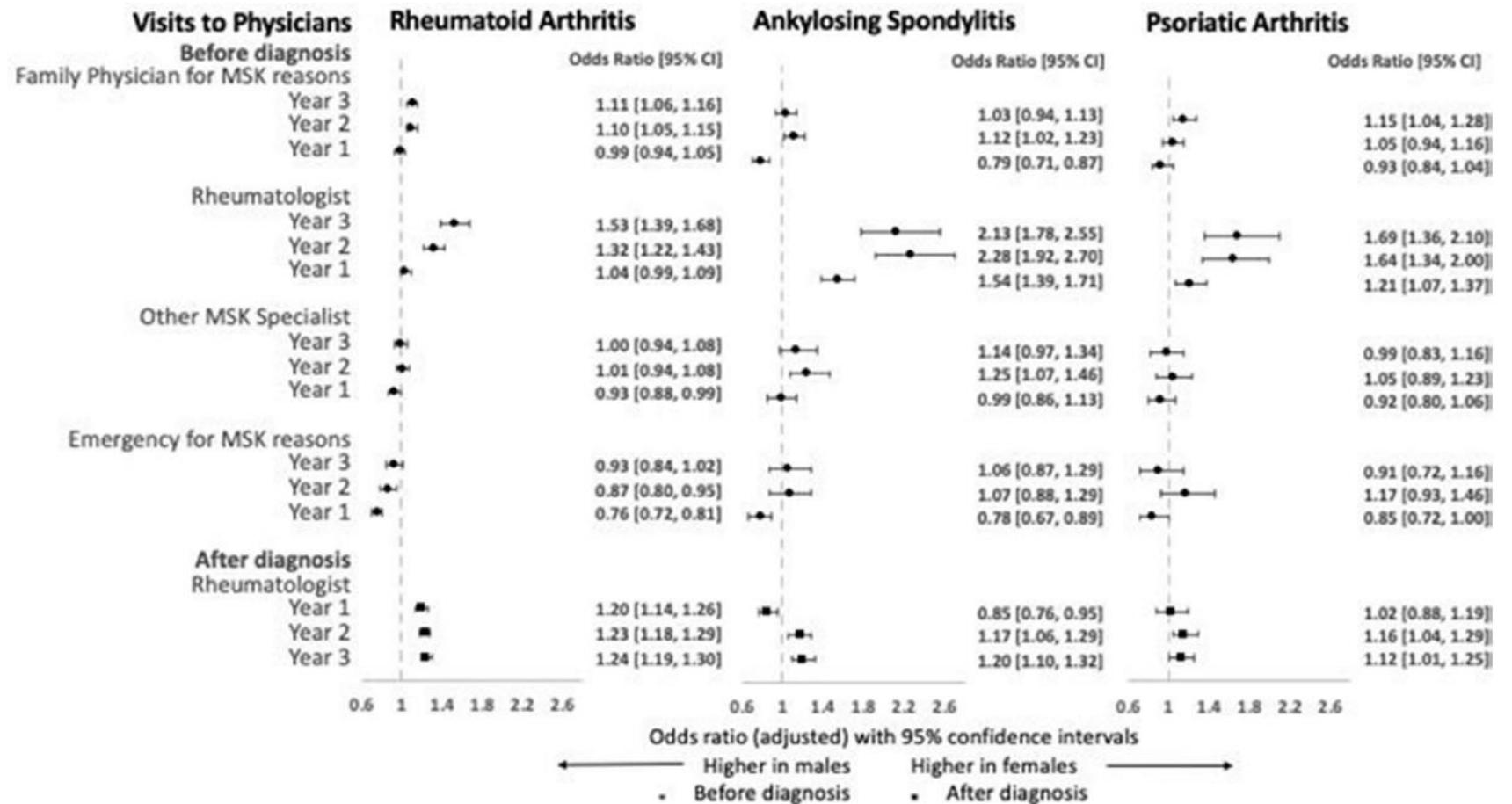


Figure 1 Adjusted ORs for visits to physicians for female patients compared with male patients by IA group. Error bars represent 95% CIs. ORs >1 indicate higher odds in women and ORs <1 indicate higher odds in men. IA, inflammatory arthritis; MSK, musculoskeletal.

Incluso en la respuesta al tratamiento

Ser mujer se asoció a una menor respuesta a un TNFi de primera línea en el segundo año de seguimiento.

La mayor edad al inicio del TNFi fue el principal factor asociado a una respuesta desfavorable al TNFi

Fernández-Carballido C, Sanchez-Piedra C, Valls R, Garg K, Sánchez-Alonso F, Artigas L, Mas JM, Jovaní V, Manrique S, Campos C, Freire M, Martínez-González O, Castrejón I, Perella C, Coma M, van der Horst-Bruinsma IE. Female Sex, Age, and Unfavorable Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Axial Spondyloarthritis: Results of Statistical and Artificial Intelligence-Based Data Analyses of a National Multicenter Prospective Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Jan;75(1):115-124

Table 2. Sex differences in treatment response (BASDAI50) in patients with axial SpA treated with TNFi by line of treatment*

Response to treatment (BASDAI50)	Male	Female	P†
First line treatment			
First year of treatment			
Favorable	101 (41.6)	37 (39.8)	0.767
Unfavorable	142 (58.4)	56 (60.2)	-
Missing	0	0	-
Second year and further			
Favorable	92 (44.7)	20 (28.6)	0.018‡
Unfavorable	114 (55.3)	50 (71.4)	-
Missing	2	0	-
Second and further lines			
First year of treatment			
Favorable	44 (22.8)	18 (21.2)	0.765
Unfavorable	149 (77.2)	67 (78.8)	-
Missing	6	2	-
Second year and further			
Favorable	40 (29.2)	23 (34.3)	0.456
Unfavorable	97 (70.8)	44 (65.7)	-
Missing	9	1	-

* Values are the number (%) unless indicated otherwise. Values in the missing category were the number of patients excluded at year 1 and year 2 because of missing Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) data. BASDAI50 = improvement of at least 50% of the BASDAI score between baseline and follow-up visits; SpA = spondyloarthritis; TNFi = tumor necrosis factor inhibitors.

† Calculated using chi-square test.

‡ $P < 0.05$.

Diferencias en la comorbilidad

En el Sjögren, los hombres tiene un riesgo muy elevado de desarrollar comorbilidad cardiovascular y las mujeres de desarrollar comorbilidad mental y autoinmune

TABLE 9 Percentage and sex ratio of 22 comorbidities in women and men with Sjögren's disease ($n = 13,849$).

Comorbidity	<i>n</i>	%	Sex ratio (W:M) ^a
Fibromyalgia	W 3,190, M 268	24.9	12:1
Depression	W 2,605, M 335	21.2	8:1
Pain	W 2,013, M 262	16.4	8:1
Atherosclerosis/CAD	W 1,505, M 505	14.5	3:1
Rheumatoid arthritis	W 1,645, M 183	13.2	9:1
Raynaud's syndrome	W 1,295, M 88	10.0	15:1
SLE	W 1,117, M 85	8.7	13:1
PH	W 807, M 114	6.7	7:1
PAH	W 812, M 109	6.7	7:1
CHF	W 689, M 162	6.2	4:1
Migraine	W 595, M 26	4.5	23:1
SSc	W 542, M 41	4.2	13:1
Stroke	W 423, M 96	3.8	4:1
Myocardial infarction	W 357, M 129	3.5	3:1
Lymphoma	W 296, M 58	2.6	5:1
CMP	W 231, M 59	2.1	4:1
Polymyositis	W 112, M 14	0.9	8:1
CREST	W 117, M 4	0.9	29:1
EDS	W 65, M 3	0.5	22:1
Dermatomyositis	W 61, M 7	0.5	9:1
Hypermobile syndrome	W 62, M 2	0.5	31:1
Myocarditis	W 26, M 5	0.2	5:1

Bruno KA, et al. Sex differences in comorbidities associated with Sjögren's disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Aug 4;9:958670.

^aCAD, coronary artery disease; CHF, congestive heart failure; CMP, cardiomyopathy; CREST, calcinosis, Raynaud's syndrome, esophageal dysmotility, sclerodactyly, and telangiectasia; Dx, diagnosis; EDS, Ehlers-Danlos syndrome; M, men; PAH, pulmonary arterial hypertension; PH, pulmonary hypertension; SLE, systemic lupus erythematosus; SSc, systemic sclerosis; W, women.

Sin la información sobre sexo los algoritmos predicen peor

Table III. Predictive performance of machine learning in psoriatic arthritis diagnosis with or without information regarding sex.

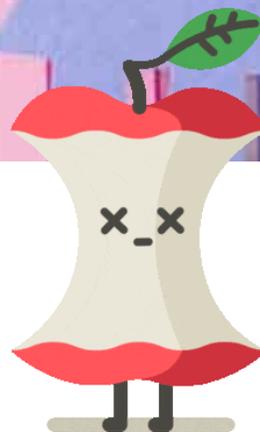
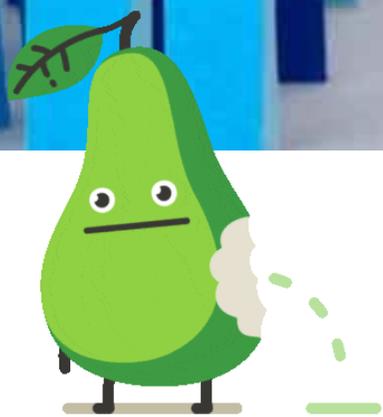
	Machine learning	Recs	Arthritis yes	Arthritis no	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Overall accuracy (%)
Without sex	Back propagation ANN a-b sequence	144	29	115	89.66	89.57	89.61
	Back propagation ANN b-a sequence	138	26	112	80.77	91.07	85.92
	Mean/sum	282	55	227	85.21	90.32	87.77
With sex	Back propagation ANN a-b sequence	130	25	105	100	88.57	94.29
	Back propagation ANN b-a sequence	152	30	122	96.67	92.62	94.64
	Mean/sum	282	55	227	98.33	90.6	94.47

¿Estará la inteligencia artificial sesgada?

Victoria

¿Debemos
comparar
sexos sin
más?





Posibles factores que explican las diferencias observadas

Biológicos

Anatomía & composición corporal

Hormonas

Genes

Socio-culturales- psicológicos

Educación

Tradiciones

Personalidad

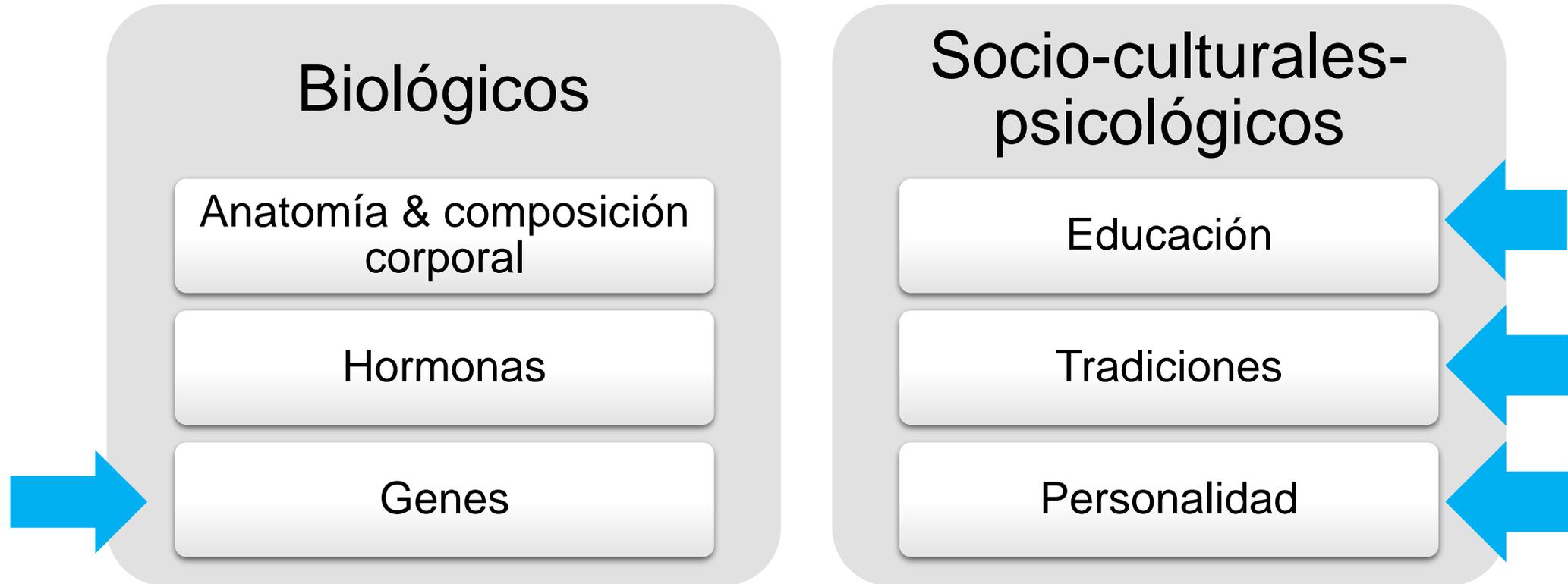
Estudio hipotético: Diferencias en el fenotipo y habilidades entre mujeres y hombres



En hermanos...



Posibles factores que explican las diferencias observadas



Caso clínico (hermanos con EspAax)

Diferencias entre hombres y mujeres en EspAax

HOMBRES

- Demora diagnóstica
- Mayor limitación movilidad
- PCR alta
- HLA B27 +
- Más daño y progresión Rx
- Mejor respuesta al tratamiento

MUJERES

- Mayor demora diagnóstica
- Afectación periférica y cervical
- Entesitis
- PRO más elevados
- Mayor % con fibromialgia coexistente
- Menor progresión Rx
- Peor respuesta al tratamiento

Paciente A

- 36 años con DLI (21 meses)
- Historia familiar de EspA positiva
- HLA-B27+
- VSG y PCR normal
- BASDAI 3, EVA Gb pte 2



Sacroilitis: grado III bilateral

Paciente B

- 39 años con DLI (12 meses)
- Historia familiar de EspA negativa
- HLA-B27+
- VSG 37 and PCR 20 mg/L
- BASDAI 5, EVA Gb pte 6



Sacroilitis: grado I derecha & grado II izqda.

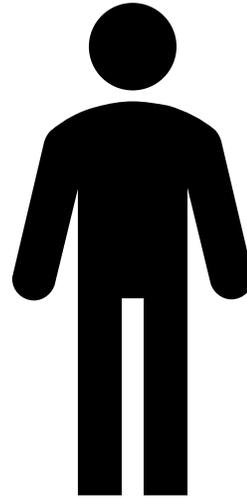
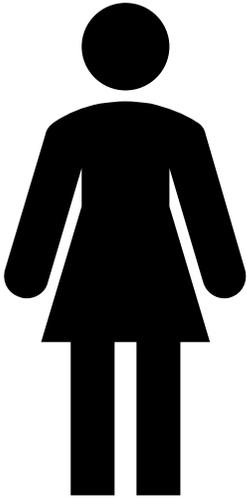
WHO IS IT?

Ask questions and get closer to uncovering the secret identity!

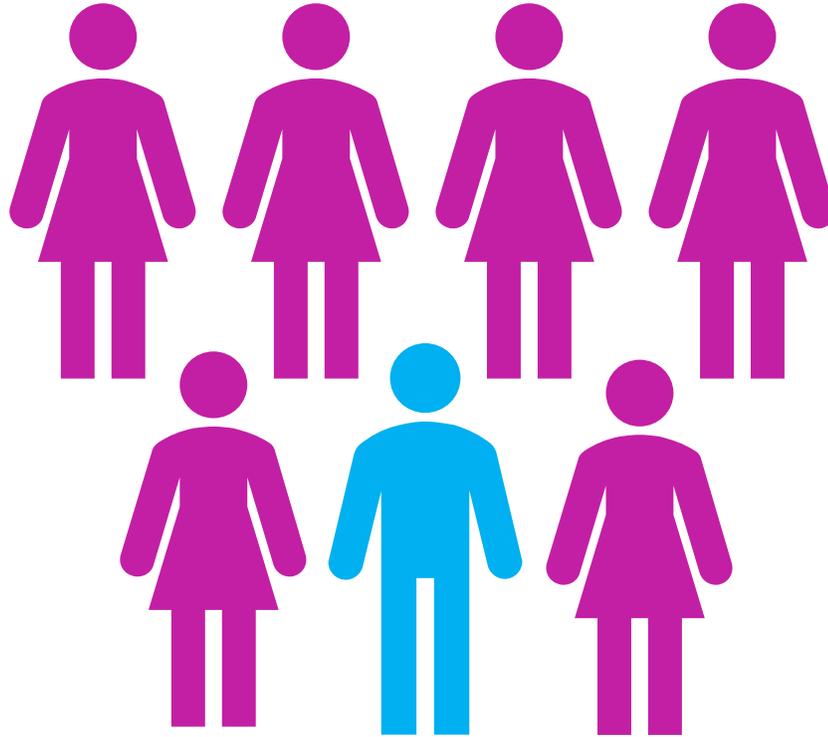


¿Quién se esconde detrás del paciente A?

- Hombre
- Mujer



Proporción representativa



Loreto

¿Perjudica el enfoque a los
hombres?

Si no hubiéramos estudiados por separado hombres y mujeres no sabríamos que...

- Aunque la SSc es menos frecuente en los hombres que en las mujeres, los hombres presentan
 - una enfermedad más grave
 - afectación de órganos
 - difusa
 - mayor mortalidad (por ser hombres y por mayor prevalencia de fibrosis pulmonar)
 - más comportamientos (e.g., tabaquismo) y exposiciones ocupacionales nocivas para la SSc.
 - mayor retraso diagnóstico
 - mayor actividad en las fases iniciales



Si no hubiéramos estudiados por separado hombres y mujeres no sabríamos que...



- Hasta el 25% de las fracturas en pacientes mayores de 50 años se producen en varones.
- La osteoporosis en hombres en hasta el 60% es por causas secundarias de pérdida ósea.
- La mortalidad tras fractura por fragilidad es mayor que en las mujeres.
- Los ECA de antiosteoporóticos en hombres se basan en DMO, no reducción de fracturas, la eficacia antifractura de los tratamientos aprobados en varones no está tan bien documentada como en las mujeres.

Evidencia de que el rol masculino también afecta negativamente

Inflammatory arthritis

RMD
Open

Rheumatic &
Musculoskeletal
Diseases

ORIGINAL RESEARCH

It is not just about sex: viewpoints of men with inflammatory arthritis on the overall impact of the disease on their sexual health

Luis Fernando Perez-Garcia ¹, Esther Röder ¹, Hester Pastoor, ²
Johanna M Bolt, ² Job van Exel, ³ Radboud J E M Dolhain ¹

“I am keeping up appearances”



Credit: Prostock-Studio/Stock/Getty Images Plus

QUALITY OF LIFE

Let's talk about sex, rheumatology!

Caroline A. Flurey

New research reports that men with inflammatory arthritis experience an impact on sexual health beyond erectile dysfunction, affecting their emotional, mental, and social health. Training to empower health professionals to have conversations about sex could improve support for people with rheumatic diseases.

¿Debemos adaptar nuestras
decisiones clínicas?

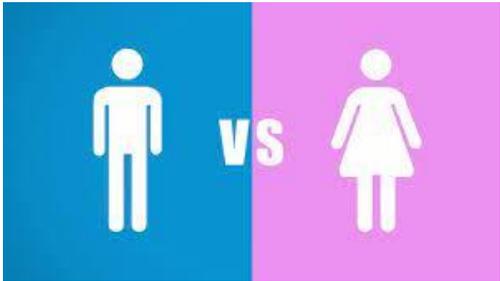
```
graph LR; A[Derivación y diagnóstico] --> B[Evaluación actividad e impacto de la enfermedad]; B --> C[Tratamiento];
```

Derivación y diagnóstico

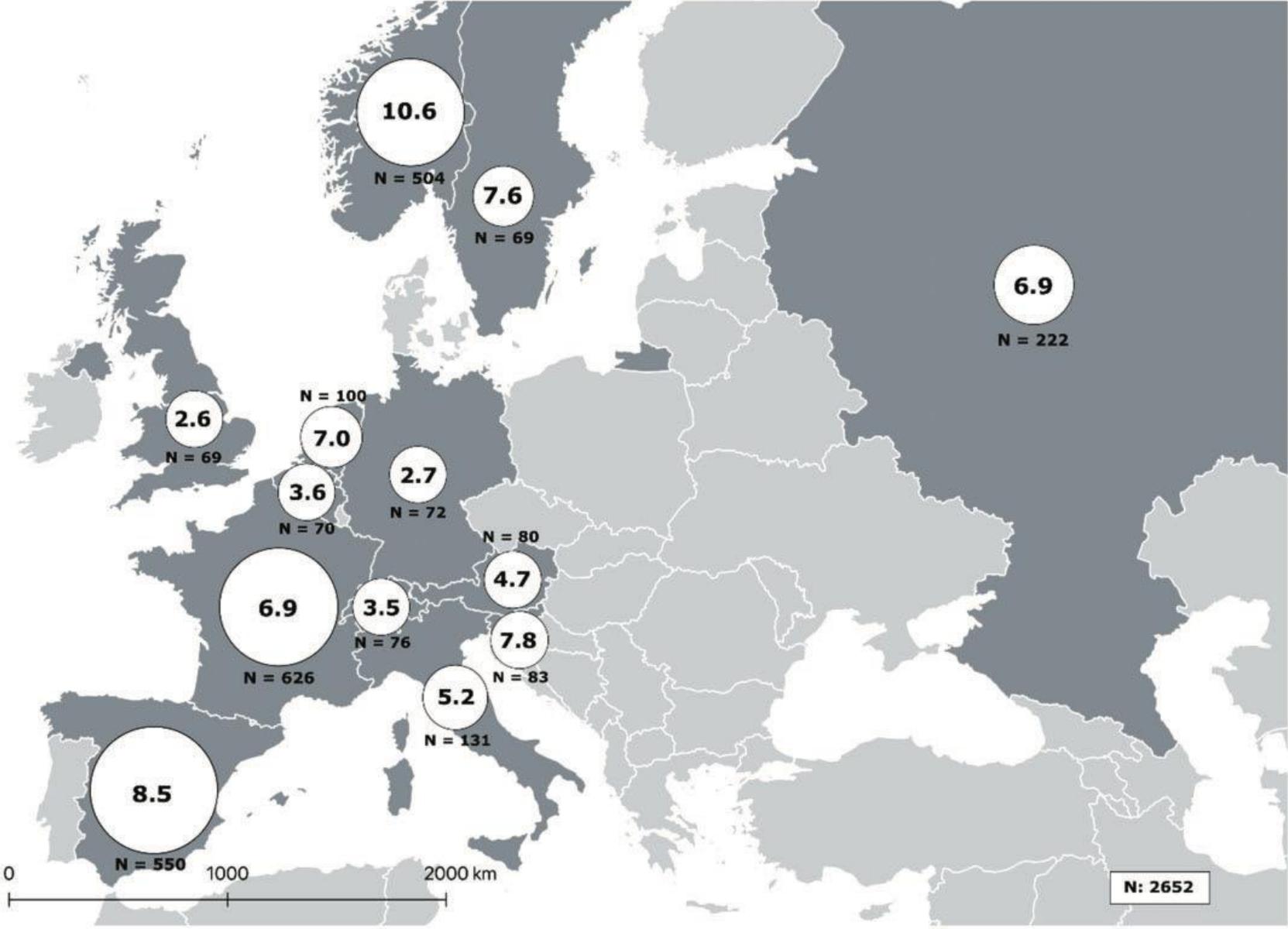
Evaluación actividad e impacto de la enfermedad

Tratamiento

Retraso diagnóstico: Datos del mapa europeo de espondiloartritis (EMAS): 2652 pacientes en 13 países



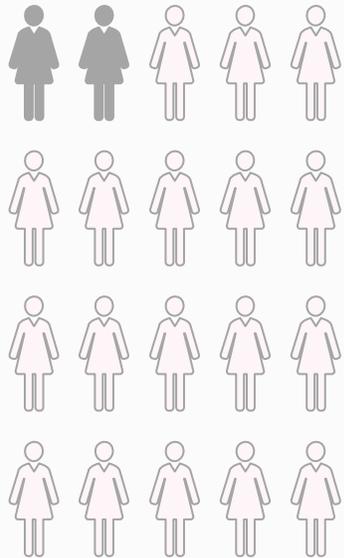
2 años más



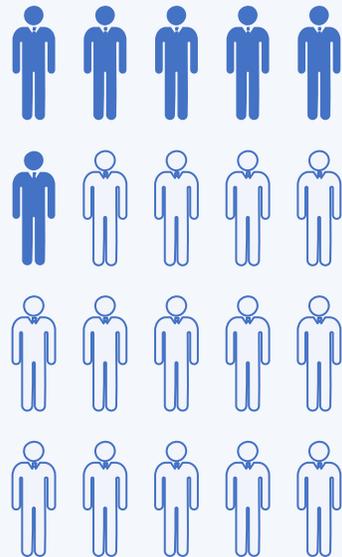
Las mujeres tienen más probabilidad de recibir un diagnóstico erróneo

Primer diagnóstico correcto de EspA

11%



30%

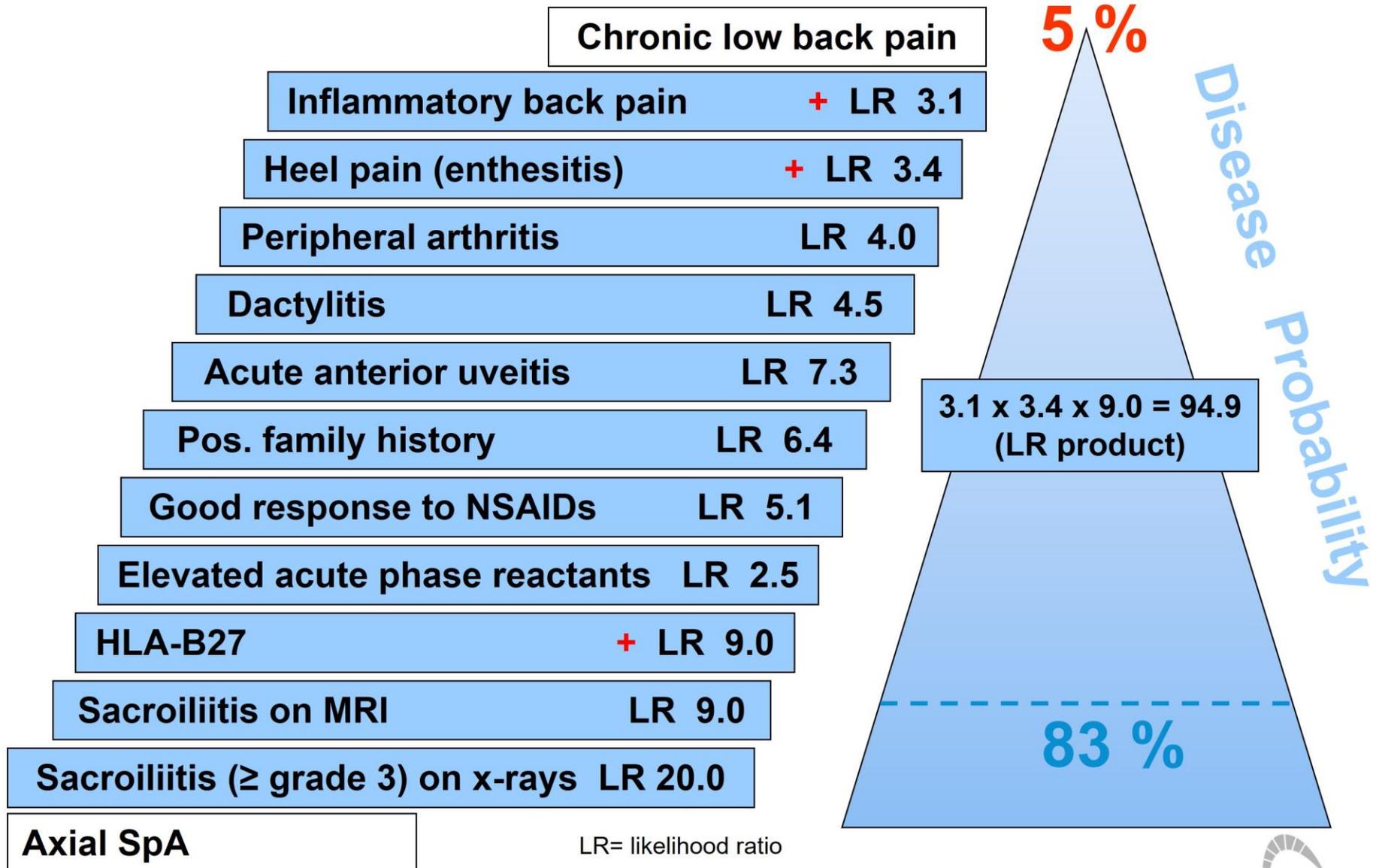


Errores diagnósticos frecuentes antes del diagnóstico de EspA

Diagnóstico incorrecto	Mujeres	Hombres
Hernia discal n (%)	5 (10,9)	11 (19,0)
Escoliosis, n (%)	2 (4,4)	5 (8,6)
Ciática, n (%)	9 (19,6)	4 (6,9)
Artrosis, n (%)	6 (13,0)	3 (5,2)
Fibromialgia, n (%)	3 (6,5)	1 (1,7)

Solo el 11% de las mujeres fueron correctamente diagnosticadas de espondiloartritis en el primer diagnóstico, frente al 30% de los hombres

Diagnostic Pyramid for Axial Spondyloarthritis



Modified from: Rudwaleit M et al. Arthritis Rheum 2005;52:1000-8





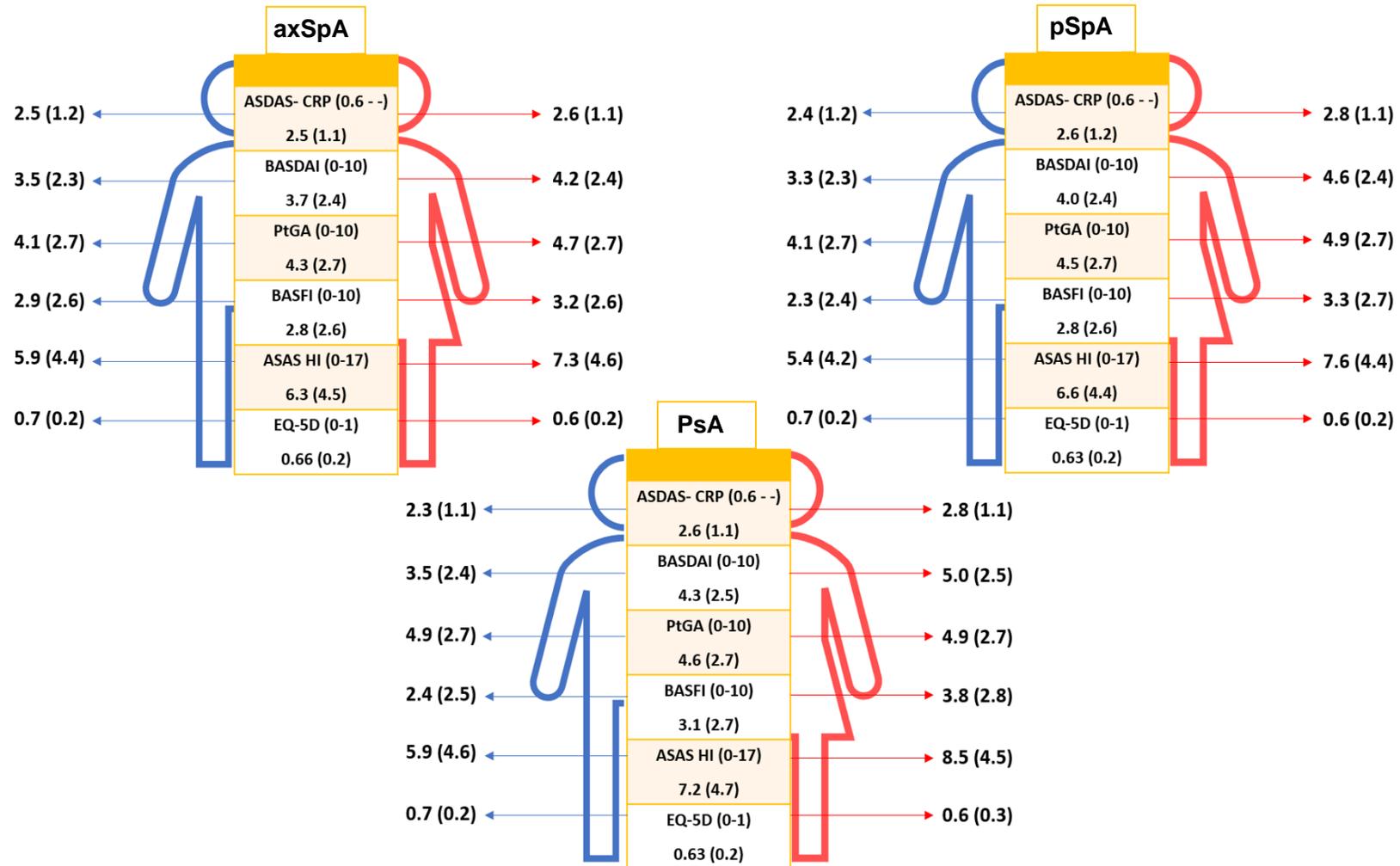
Are gender-specific approaches needed in diagnosing early axial spondyloarthritis?

Data from the SPondyloArthritis Caught Early cohort

Augusta Ortolani^{1,2}, Miranda van Lunteren¹, Sofia Ramiro¹, Roberta Ramonda², Robert B. M. Landewé^{3,4}, Hanne Dagfinrud⁵, Lennart T. H. Jacobsson⁶, Désirée van der Heijde¹ and Floris A. van Gaalen^{1*}

Característica	Odds ratio
DLI	4,7 (1,7 - 8,9)
Respuesta a AINE	3,1 (1,6 - 6,0)
Historia familiar EspA	0,9 (0,4 - 1,8)
Entesitis aquílea	4,3 (1,9 - 9,7)
Artritis periférica	1,4 (0,5 - 3,7)
Uveítis	3,1 (1,0 - 9,2)
EII	4,7 (1,5 - 14,8)
Psoriasis	4,6 (1,8 - 12,0)
HLA B27+	6,7 (3,2 - 14,0)
PCR/VSG elevada	1,7 (0,8 - 3,5)
Sacroilitis en RM	32,6 (14,2 - 75,0)
Sacroilitis en Rx	6,9 (1,4 - 32,7)

Diferencias en instrumentos para evaluar EspA



¿Cuál es la influencia del género en los diferentes instrumentos?

Instrumento	Determinante de interés	Fenotipo de enfermedad		
		EspAax	EspAp	APs
ASDAS	Género (mujeres vs hombres)	0.02 (-0.07, 0.11)	0.36 (0.15, 0.58)	0.25 (0.12, 0.38)
BASDAI		0.39 (0.20, 0.58)	1.22 (0.77, 1.69)	0.88 (0.59, 1.16)
BASFI		0.01 (-0.14, 0.17)	0.30 (-0.12, 0.71)	0.46 (0.20, 0.72)
CRP			-1.36 (-3.17, 0.44)	
ASAS-HI				0.90 (0.70, 1.10)
EQ-5D				-0.02 (-0.03, -0.01)

All models are adjusted for age, gender and education.
Results are expressed in β (95% CI). Estimates with $p < 0.05$ are highlighted in bold

Confirmado en meta-análisis

Table 2. Comparison between women and men with spondyloarthritis according to the demographic data and clinical characteristics.

	No. of Studies	Female	Male	<i>P</i>
Current age, yrs	37	42.4 (40.8–44.1)	42.0 (40.2–43.7)	0.71
Age at onset, yrs	28	29.7 (27.7–31.8)	28.6 (27.1–30.1)	0.38
Disease duration, yrs	34	12.5 (10.6–14.4)	13.4 (11.9–14.9)	0.43
Diagnosis delay, yrs	15	7.3 (5.8–8.8)	6.7 (5.7–7.7)	0.46
HLA-B27–positive, %	25	71.7 (65.3–78.0)	80.7 (76.4–85.1)	0.02
Peripheral arthritis, %	11	32.8 (23.2–42.4)	28.1 (19.7–36.4)	0.41
Anti-TNF, %	21	12.6 (4.0–21.3)	17.0 (5.9–28.0)	0.53
BASDAI, 0–10	41	4.9 (4.5–5.2)	4.2 (3.9–4.6)	0.02
ASDAS	16	2.8 (2.4–3.2)	2.8 (2.4–3.2)	0.93
BASFI, 0–10	33	4.1 (3.6–4.6)	3.8 (3.3–4.3)	0.38
MASES	6	2.5 (1.0–4.1)	1.7 (0.7–2.7)	0.23
CRP, mg/L	26	9.7 (7.1–12.4)	13.7 (10.0–17.4)	0.07
BMI, kg/m ²	15	25.4 (24.6–26.3)	26.0 (25.4–26.7)	0.25

Data are presented as mean (95% CI) unless otherwise stated. Significant values are marked in bold ($P < 0.05$). Anti-TNF: anti-tumor necrosis factor; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; CRP: C-reactive protein; MASES: Maastrich Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score.

Robust evidence of the differences between BASDAI and ASDAS in measuring disease activity by sex. Women had higher disease activity compared to men using BASDAI, but these differences disappeared when using ASDAS. The different components and weights in BASDAI and ASDAS influence their values. Based on the already known sex differences in the presentation of SpA, BASDAI may be affected by fatigue, but in predominantly peripheral manifestations such as enthesitis, ASDAS may not be sensitive enough to detect activity. This may represent a sex bias unfavorable to women, because peripheral SpA is more common in women than in men.

Objetivos del tratamiento

Objetivos del tratamiento



Maximizar calidad de vida



Control síntomas e inflamación



Prevención del daño estructural



Normalizar/preservar función física y participación social

Diana terapéutica



El tratamiento debe estar dirigido para alcanzar una diana terapéutica predeterminada (p.ej. MDA, ASDAS-LDA)



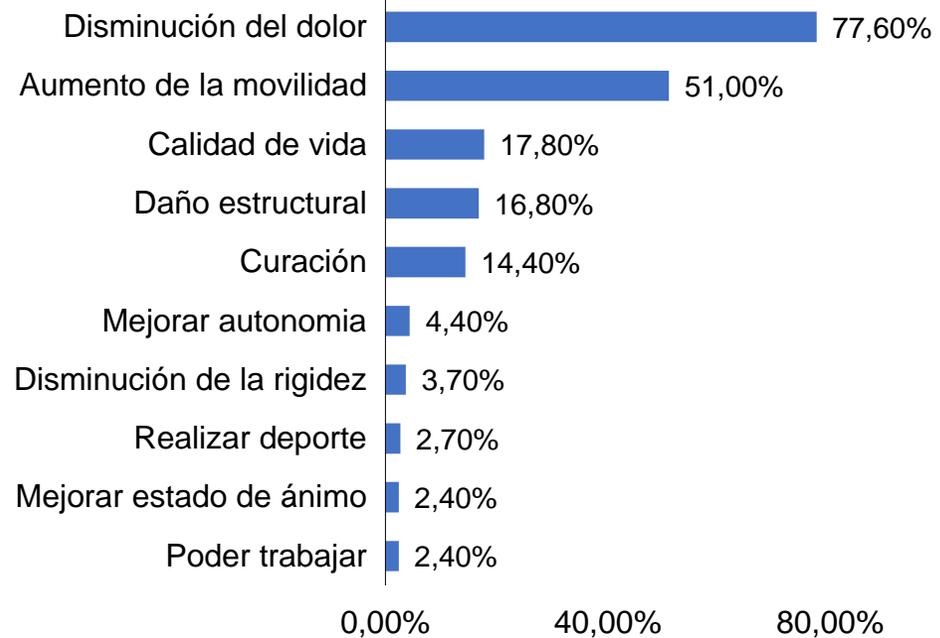
La diana puede diferir de un paciente a otro



La diana debe ser una decisión compartida entre paciente y reumatólogo

Objetivos del tratamiento adaptados a las necesidades del paciente

OBJETIVOS PACIENTES



Fuente: Encuesta a pacientes del Atlas 2017

Objetivos generales de las personas con EspA-ax en relación a su tratamiento



Fuente: Encuesta a pacientes del Atlas 2017

Objetivos del tratamiento adaptados a las necesidades del paciente



Conclusiones

