

## Una cuestión de sexo y género

**Victoria Fornés Ferrer**

Oficina de Investigación Responsable, Universidad Miguel Hernández

Palabras clave: sexo, género, hembra.

### INTRODUCCIÓN

Entre los años 1997 y 2000, la FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) retiró 10 fármacos del mercado estadounidense, siendo 8 de ellos por motivos de seguridad ya que eran más peligrosos para las mujeres. Actualmente, desarrollar un fármaco cuesta 5.000 millones de euros, de modo que debemos minimizar el riesgo de fracaso. Sabiendo que muchos de los problemas se arrastran desde la investigación preclínica, debemos replantear y cuestionar las asunciones sobre lo que creemos conocer: ¿el sexo importa?

Para asegurar la generalización de la investigación preclínica, el sexo debe ser una consideración fundamental en la planificación, análisis e interpretación de los descubrimientos científicos. Si no logramos que los hallazgos sean extrapolables a toda la población –por no hacer bien nuestro trabajo–, la investigación es un fracaso que provoca un inmorale e inaceptable despilfarro de tiempo y recursos.

La realidad es que, en el último siglo, la investigación preclínica se ha centrado en el modelo animal macho. Mayoritariamente no se han incluido hembras en los experimentos científicos alegando la variabilidad natural del sexo femenino causado por las fluctuaciones hormonales debidas al ciclo reproductivo; a pesar de la falta de pruebas que respalden esta posición. Por tanto, la confianza histórica en el modelo animal macho ha generado datos imprecisos e incompletos que provocan una falta de generalización y extrapolación a la práctica clínica.

### IMPACTO DEL SESGO SEXUAL EN INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA

#### Hombres y mujeres no somos iguales

##### Sexo y género

El **sexo** es una variable biológica definida por las características

codificadas en el ADN, que determinan diferencias a nivel genético, molecular, celular y fisiológico.

El **género** se refiere a los factores sociales, culturales y psicológicos que perfilan las actitudes, comportamientos y estereotipos.

La realidad es que muchas de las enfermedades humanas afectan de manera, sustancialmente, distinta a hombres y mujeres, donde la influencia del sexo puede afectar a la susceptibilidad de la enfermedad, la manifestación y progresión de los síntomas, la respuesta a los tratamientos y la presentación de efectos adversos. Respecto a la aparición de ciertas patologías, existen diferencias bien documentadas en las que las mujeres presentan una mayor incidencia frente al hombre en enfermedades cardiovasculares, autoinmunes, dolor crónico y trastornos neuropsiquiátricos<sup>1</sup>. Un ejemplo, sería la esclerosis múltiple (MS), en la que las mujeres son más susceptibles a sufrir esta enfermedad (mayor incidencia), aunque desarrollan formas menos severas de esta<sup>2</sup>. En otro caso, en pacientes con melanoma o cáncer de pulmón, la inmunoterapia ha proporcionado un mejor entendimiento de porqué los pacientes responden diferente en base a su sexo, siendo mayor la proporción de hombres que alcanzan la remisión completa en comparación con las mujeres<sup>3</sup>. Asimismo, se ha observado que dosis bajas de aspirina provocan efectos preventivos distintos en hombres que en mujeres<sup>2</sup>; mientras que al sexo masculino se le administra para reducir problemas de corazón, al sexo femenino se le receta para reducir la incidencia de ictus. Hace unos años, la FDA detectó que las mujeres que tomaban un fármaco para tratar el insomnio (zolpidem®) presentaban un mayor porcentaje de efectos adversos que los hombres; concluyendo que éstas debían tomar la mitad de la dosis recomendada. Exactamente, lo mismo sucedió con la desmopresina, un fármaco recetado para controlar la nicturia<sup>3</sup>; este fármaco activa los receptores de vasopresina cuya expresión depende del cromosoma X, lo que hace a las mujeres más sensibles a los efectos antidiuréticos de la vasopresina que a los hombres (con un solo cromosoma X).

A parte de las diferencias en las enfermedades entre ambos sexos, también se observa, comúnmente, una influencia del sexo en estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos<sup>1</sup>. Todo esto se debe a una falta de traslación de la investigación preclínica a la clínica como consecuencia de los sesgos introducidos en el diseño experimental y los sesgos de publicación al excluir las hembras de los experimentos.

### Exclusión de las hembras

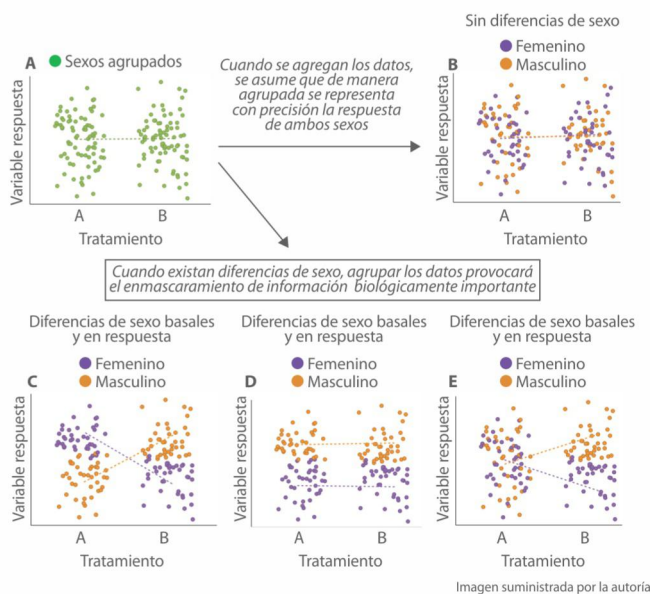
En un artículo, en el que se estudió la evolución histórica de la distribución de los sexos de los estudios en animales en *The Journal of Pharmacology* y en *The Journal of Physiology*, se concluyó que en la primera mitad del siglo XX el 70% de los estudios no especificaba el sexo del animal. A partir de 1950, este comportamiento mostró una tendencia negativa, estableciéndose cerca del 20% a principios del siglo XXI. Destaca como a partir de 1950, el porcentaje de estudios que declaran utilizar solamente machos comienza a aumentar hasta alcanzar el 60% en 2010<sup>4</sup>. Como se ha dicho, esta exclusión del sexo femenino se debe a la atribución de una mayor variabilidad a causa de su ciclo reproductivo. No obstante, un metaanálisis de 293 publicaciones reveló que la variabilidad en ratones hembra no era mayor que la de los machos<sup>5,6,7</sup>.

La convención es otra razón de exceso de confianza en la elección del modelo animal masculino; probablemente, y de manera errónea, con el objetivo de tener una muestra estandarizada y homogénea. De esta manera, los investigadores creen conseguir mayor reproducibilidad (cuando los resultados difieren entre sexos), y generar la mitad de los costes de reproducción y mantenimiento. No obstante, precisamente, el hecho de que existan diferencias entre los sexos es una clara señal de que los resultados no serán reproducibles en humanos, ni trasladables a la práctica clínica. La solución es evidente, mejorar la reproducibilidad a través de la heterogeneidad: incluir ambos sexos.

### No se trata de la salud de la mujer, se trata de buena ciencia

Así pues, ante el planteamiento de cualquier hipótesis de toda investigación en un modelo animal concreto, deberemos investigar la potencial influencia del sexo como variable biológica, considerando esta variable en el diseño, en el análisis, y en la comunicación y representación de los datos. La Figura 1 revela la importancia de presentar los datos y realizar los análisis de manera disgregada por sexo. En la práctica común, la respuesta de machos y

hembras se muestra de manera agrupada (ver Figura 1.A), lo que puede provocar un enmascaramiento de las diferencias entre sexos. Ignorar el sexo en el análisis puede llevar a falsas interpretaciones de los resultados (ver Figura 1.C-E). La Figura 1.B sería la única situación, en la que habiendo comprobado que la consideración del sexo no modifica la interpretación de los resultados, podríamos representar de manera agrupada ambos sexos. Sin embargo, cuando se den las circunstancias de las Figuras 1.C-E, prescindir de la información que aporta el sexo ocasionará un enmascaramiento de información biológicamente importante, como puede ser la interacción de las variables Tratamiento y Sexo. Existirá una interacción entre la variable sexo y la intervención cuando la variable tratamiento no funcione igual de bien en machos que en hembras; es decir, cuando el efecto del sexo tiene alguna influencia en la manera en que la intervención actúa sobre la respuesta. El diseño experimental, por tanto, debería evaluar tanto la comparación directa entre machos y hembras, como la interacción entre el sexo y el tratamiento.



**Figura 1.-**Efectos de agregar los datos por sexo y los efectos de la interacción entre las variables sexo y tratamiento. Gráficos obtenidos a través de datos simulados mediante el software estadístico R.

Desafortunadamente, existe un aparente inconveniente en el hecho de incluir ambos sexos en el estudio, y es que se necesita duplicar el número de animales por experimento; aunque, esto no es completamente cierto. Existen diseños experimentales eficientes que permiten la incorporación de ambos sexos, como

son los diseños factoriales. La estrategia de los diseños factoriales permite recoger y testear muestras a través de la combinación de dos factores experimentales con múltiples niveles (en este caso dos, intervención y sexo). Este diseño permite evaluar el efecto de cada factor y la interacción entre los niveles de ambas variables. Para estos casos, los tamaños muestrales pueden necesitar verse incrementados en un 14-33% para poder estimar el parámetro extra, pero desde luego no necesita duplicarse<sup>8,9</sup>; incluso dependiendo del escenario, podría no verse ni incrementado el tamaño muestral.

Estos diseños permitirían, por lo tanto: analizar los datos por sexo para aumentar la probabilidad de detectar efectos significativos (corrigiendo por un posible factor confusión), mejorar la reproducibilidad del experimento y reducir el número de animales requeridos en los experimentos de forma acumulada. Y, todo esto, a un coste muy bajo.

## DISCUSIÓN

Dada la importancia biológica de la variable sexo en el estudio de animales, células y humanos, el año 2013 el *National Institutes of Health* (NIH) comenzó a requerir a los investigadores que las mujeres fuesen incluidas en los ensayos clínicos de evaluación de nuevos fármacos. Aunque no fue hasta junio de 2015, cuando el NIH anunció un cambio en los criterios de evaluación de los revisores sobre las solicitudes de financiación. Esta modificación de la política requiere que se tenga en consideración el sexo femenino en los proyectos de investigación tanto básica como traslacional, y en caso de que se excluyan, deben justificarse de manera muy rigurosa los motivos. En resumen, o se incluyen hembras y mujeres, o no se consigue la financiación.

Para fomentar el mayor nivel posible de precisión y comprensión de la ciencia, el NIH ha promovido la iniciativa *Sex as a Biological Variable* (SABV): una política para mejorar la reproducibilidad a través de la transparencia y el rigor mediante la inclusión del factor sexo en el diseño, el análisis y la comunicación de los resultados de la experimentación animal y humana. Además, ha desarrollado la guía *Sex and Gender Equity in Research* (SAGER) para asistir a los propios investigadores y a los editores de las revistas en el informe del sexo y el género en las publicaciones. Incluso las directrices ARRIVE (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*), desarrolladas para mejorar los estándares del informe de los resultados de la experimentación animal, incluyen un apartado en el que especifican que se deben proporcionar detalles del sexo y cepa del animal utilizado.

Aun así, existe algún punto de vista que difiere y critica la inclusión del sexo femenino en investigación preclínica y clínica<sup>10</sup>. Sugieren que duplicar el tamaño muestral del estudio para poder comparar las diferencias entre sexos no es práctico ni asequible ni prudente; y que, éticamente, no está justificado. Refieren que el hecho de que no exista mayor variabilidad en las hembras que en los machos<sup>5,6,7</sup> apunta precisamente a que no está justificada la necesidad de estudiar ambos sexos. Por tanto, tener que duplicar el número de animales en el experimento, duplicaría los costes de cría y mantenimiento de los investigadores. Esta crítica revela la falta de información y formación de lo que podría ser un pequeño sector de los profesionales de la investigación. Dichas afirmaciones realizadas confunden igualdad de variabilidad con igualdad de efecto. Que la variabilidad no sea mayor en un sexo que en otro sirve para rebatir la equivocada idea de que las hembras debían ser excluidas por su mayor variabilidad, pero no tiene, absolutamente, nada que ver con que las intervenciones funcionen igual o no en machos que en hembras. Y, precisamente, como no somos suficientemente conocedores de esta interacción, debemos evaluarlo para progresar en lo que denominamos medicina de precisión. Por último, atribuir la inclusión de hembras en los estudios a una duplicación del tamaño muestral y del coste, también denota una falta de renovación de conocimientos en cuanto al diseño experimental se refiere.

## CONCLUSIÓN

En conclusión, las nuevas políticas que están promoviendo las instituciones pasan por considerar el sexo y el género en todas las fases de un proceso de investigación; desde el diseño experimental, la recolección de datos, el análisis de estos y el informe de los resultados. Aunque la consideración del sexo no influya en el proceso biológico en estudio, tenemos la obligación de reportar estas evidencias a la literatura porque es posible que nunca se haya estudiado. Informar de si existen o no existen diferencias entre ambos sexos hará posible conocer bajo qué circunstancias ocurre una efecto positivo o nulo.

Por último, en honor a la R de Reducción que promueve la inclusión de métodos que permitan que la información obtenida de los animales utilizados en experimentación sea maximizada con el objetivo de reducir el uso de animales adicionales; cabría señalar: 1) la inclusión de hembras en los estudios conlleva que las crías de este sexo nacidas se empleen en experimentación en vez de ser

eutanasiadas; 2) la consideración del sexo femenino en la planificación del estudio es propia de ciencia rigurosa, y por tanto exitosa, de modo que no resulta en un uso infructífero; y 3) la combinación de machos y hembras en diseños factoriales resulta en una disminución directa del uso de animales sin menoscabo de la maximización de la información. No se trata de incluir a las hembras para combatir el sexismo, sino porque es lo que se debe hacer, porque así es como se hace buena ciencia.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Bernal A., Michel M.C., and Steckler T. (Eds.). 2019. *Good Research Practice in Non-Clinical Pharmacology and Biomedicine*. Handbook of Experimental Pharmacology.
2. Clayton J.A. and Collins F.S. *Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies*. Nature. 2014;509(7500):282-3.
3. Tannenbaum C., Ellis R.P., Eyszel F., et al. *Sex and gender analysis improves science and engineering*. Nature. 2019;575(7781):137-46.
4. Beery A.K. and Zucker I. *Sex bias in neuroscience and biomedical research*. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2011;35(3):565-72.
5. Becker J.B., Prendergast B.J., and Liang J.W. *Female rats are not more variable than male rats: a meta-analysis of neuroscience studies*. Biology of sex differences. 2016;7:34.
6. Prendergast B.J., Onishi K.G., and Zucker I. *Female Mice Liberated for Inclusion in Neuroscience and Biomedical Research*. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2014;40:1-5.
7. Mogil J.S. and Chanda M.L. *The case for the inclusion of female subjects in basic science studies of pain*. Pain. 2005;117(1-2):1-5.
8. Miller L.R., Marks C., Becker J.B., et al. *Considering sex as a biological variable in preclinical research*. The FASEB Journal. 2017;31(1):29-34.
9. Buch T., Moos K., Ferreira F.M., et al. *Benefits of a factorial design focusing on inclusion of female and male animals in one experiment*. Journal of Molecular Medicine. 2019;97(6):871-7.
10. Fields R.D. *NIH policy: mandate goes too far*. Nature. 2014;510(7505):340.



**MÁS DE 400 SOCIOS  
RELACIONADOS CON EL SECTOR  
DE LOS ANIMALARIOS.**

**ANÚNCIATE  
EN ANIMALES  
DE LABORATORIO**

**LA REVISTA DE  
LA SECAL**

[publicidad.revista@secal.es](mailto:publicidad.revista@secal.es)

