

Revisión de la discusión en torno a la incorporación del sexo como variable biológica (SABV) en investigación preclínica.

Suárez Tomé, Danila, Goris, Veronica, Mileo, Agostina, Belli, Laura Florencia, Cano Colazo, María Victoria, Shokida, Natsumi S. y Labombarda, Florencia.

Cita:

Suárez Tomé, Danila, Goris, Veronica, Mileo, Agostina, Belli, Laura Florencia, Cano Colazo, María Victoria, Shokida, Natsumi S. y Labombarda, Florencia (2025). *Revisión de la discusión en torno a la incorporación del sexo como variable biológica (SABV) en investigación preclínica. Epistemología e historia de la ciencia, 9, 28-45.*

Dirección estable: <https://www.aacademica.org/danila.suarez.tome/88>

ARK: <https://n2t.net/ark:/13683/pkht/BHw>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons.

Para ver una copia de esta licencia, visite

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>.

Acta Académica es un proyecto académico sin fines de lucro enmarcado en la iniciativa de acceso abierto. Acta Académica fue creado para facilitar a investigadores de todo el mundo el compartir su producción académica. Para crear un perfil gratuitamente o acceder a otros trabajos visite: <https://www.aacademica.org>.

Revisión de la discusión en torno a la incorporación del sexo como variable biológica (SABV) en investigación preclínica

Review of the Discussion Surrounding the Incorporation of Sex as a Biological Variable (SABV) in Preclinical Research

Danila Suárez Tomé¹

Veronica Goris² 

Agostina Mileo³ 

Laura Florencia Belli⁴ 

María Victoria Cano Colazo⁵ 

Natsumi S. Shokida⁶

Florencia Labombarda⁷ 

Resumen: En la última década, la exigencia de incluir el sexo como variable biológica (*Sex as a Biological Variable*, SABV) en la investigación preclínica ha generado una serie de debates relevantes en filosofía de la ciencia, bioética y estudios de género en ciencia y medicina. Este artículo ofrece una revisión crítica de dichos debates, con el objetivo de clarificar sus implicancias conceptuales, metodológicas y epistémicas. Se analiza, en primer lugar, el marco normativo del SABV —particularmente las políticas

¹ IIF-SADAF-CONICET |

² Hospital de Pediatría Garrahan |  0009-0007-9882-8947

³ SADAF |  0000-0002-8990-6882

⁴ IIF-SADAF-CONICET. laurafbelli@gmail.com |  0000-0002-8740-3413

⁵ SADAF | RAGCyT |  0000-0002-2723-6748

⁶ Université de Montréal |

⁷ Laboratorio de Bioquímica Neuroendocrina, Instituto de Biología y Medicina Experimental, CONICET |  0000-0002-2115-3781

del NIH y la guía SAGER— y se discuten sus fundamentos y motivaciones. En segundo lugar, se presentan las principales críticas formuladas desde las epistemologías feministas de la ciencia, que señalan los riesgos de reproducir un enfoque binario y esencialista del sexo, así como las limitaciones prácticas y conceptuales de su implementación. Finalmente, se apoya y desarrolla la propuesta del “contextualismo sexual” de Sarah Richardson (2022), que rechaza la noción de sexo como variable unitaria y propone una operacionalización situada y plural de las variables biológicas relacionadas con el sexo. El artículo reafirma la pertinencia de este enfoque mediante argumentos adicionales y ejemplos específicos tomados de la literatura reciente.

Palabras clave: sexo como variable biológica (SABV), contextualismo sexual, diversidad sexual, investigación preclínica, epistemología feminista de la ciencia.

Abstract: Over the past decade, the mandate to include sex as a biological variable (SABV) in preclinical research has generated a range of significant debates within philosophy of science, bioethics, and gender studies in science and medicine. This article offers a critical review of these discussions, with the aim of clarifying their conceptual, methodological, and epistemic implications. First, it analyzes the regulatory framework of SABV—particularly the NIH policies and the SAGER guidelines—and discusses their underlying motivations. Second, it presents the main critiques from feminist epistemologies of science, which point to the risks of reinforcing a binary and essentialist understanding of sex, as well as the practical and conceptual limitations of SABV implementation. Finally, the article draws on and expands Sarah Richardson’s (2022) proposal of “sex contextualism,” which rejects the notion of sex as a unitary variable and advocates for a situated and plural operationalization of sex-related biological variables. By contributing additional arguments and examples drawn from recent literature, the article supports the relevance of this contextualist approach.

Keywords: sex as a biological variable (SABV), sex contextualism, sexual diversity, preclinical research, feminist epistemology of science.

Recibido: 14/08/2024; Aceptado: 26/04/2025.

Para citar este artículo (APA):

Epistemología e Historia de la Ciencia



Suárez Tomé, D., Goris, V., Mileo, A., Belli, L. F., Cano Colazo, M. V., Shokida , N. S., & Labombarda, F. (2025). Revisión de la discusión en torno a la incorporación del sexo como variable biológica (SABV) en investigación preclínica. *Epistemología e Historia de la Ciencia*, 9(1), 28-45. <https://doi.org/10.61377/ehc.46051>

1 Introducción

El análisis del sexo como variable biológica (*Sex as a Biological Variable*, de ahora en adelante, SABV por sus siglas en inglés) en la investigación preclínica ha cobrado una creciente relevancia en la última década. La inclusión del SABV en la investigación preclínica plantea problemas y desafíos únicos que necesitan ser abordados para maximizar su impacto tanto en lo social como en términos de los conocimientos que de su incorporación se desprenden. Este artículo ofrece una revisión crítica del estado actual del debate en torno al SABV, con el propósito de sistematizar sus principales enfoques, tensio-

nes y propuestas. Se centra en revisar los debates vinculados a la incorporación y consideración del SABV en la investigación preclínica, dejando de lado el ámbito clínico, donde se requiere garantizar la pluralidad y diversidad de participantes.

La problemática principal que representa el SABV en la investigación preclínica radica en la prevalencia de un enfoque binario y simplista. Las normativas actuales a nivel mundial promueven la inclusión del sexo como variable biológica en todas las investigaciones preclínicas. Sin embargo, aunque estas normativas pueden ser un avance significativo en el reconocimiento de la necesidad de contar con diversidad en los experimentos, traen aparejado un problema que muchas veces pasa desapercibido: parecen limitar la comprensión del sexo a una clasificación binaria de masculino (*male*) y femenino (*female*)¹, sin considerar la complejidad y la diversidad de las variables biológicas relacionadas con este concepto.

El impacto social de esta limitación es considerable. En primer lugar, perpetúa un enfoque esencialista que puede reforzar estereotipos de género y magnifica la relevancia de la diferencia biológica sexual. En segundo lugar, al no considerar la variabilidad y la intersección de factores biológicos y sociales, se corre el riesgo de producir resultados de investigación que no reflejen la realidad compleja de la biología humana. Esto puede llevar a tratamientos y enfoques médicos que no sean adecuados para todos los grupos poblacionales, perpetuando inequidades en la salud. Finalmente, la aplicación acrítica de estas propuestas da lugar, en muchos casos, a resultados inexactos o sesgados en las investigaciones preclínicas, que luego se trasladan a otros niveles.

A lo largo del artículo, se recorren los distintos marcos normativos, críticas conceptuales y propuestas alternativas presentes en la literatura especializada, con el objetivo de proporcionar una introducción accesible y fundamentada al debate. Si bien estas discusiones resultan relevantes para la investigación preclínica en todo el mundo, el acceso a ellas es dependiente del conocimiento de la lengua inglesa. La revisión del estado de la cuestión en español presente en este artículo tiene como fin facilitar su disponibilidad en otros idiomas. La propuesta de este artículo aboga por una revisión crítica de estas normativas relacionadas con el SABV, advirtiendo sobre los problemas de mantener un enfoque binario y proponiendo considerar las variables biológicas relacionadas con el sexo de manera más compleja y contextualizada. Seguimos, con este objetivo, la propuesta del “contextualismo sexual” (Richardson, 2022), que se basa en la premisa de que el sexo no es una variable biológica en sí misma, ni simple o estática, sino un conjunto de características biológicas que pueden variar en múltiples niveles de organización y contextos experimentales. Por ello, operacionalizar el sexo de manera contextual implica reconocer que las diferencias biológicas relativas al sexo no son absolutas y que el sexo puede interactuar con otras variables biológicas y sociales de manera dinámica.

Argumentamos que la implementación de un enfoque contextualista en la investigación preclínica puede mejorar la precisión y la relevancia de los resultados científicos. Al considerar el sexo como una variable compleja y contextualmente definida, las/os investigadoras/es pueden diseñar estudios que reflejen posteriormente mejor la diversidad biológica y social de la población humana. Esto no solo contribuye a mejorar la validez y la reproducibilidad de los estudios preclínicos, sino que también permite abordar de manera más efectiva las necesidades de salud de las personas. Para ello, nos enfocamos en

¹ A lo largo del trabajo sostenemos la aclaración de que, al hablar de “femenino” y “masculino”, no nos estamos refiriendo a “pertenciente o relativo a la feminidad y la masculinidad” en tanto identidades, expresiones, roles y estereotipos de género, que en inglés se expresan como “feminine” y “masculine”; por el contrario, en este contexto, ambos términos traducen deficientemente los adjetivos “female” y “male”, que son relativos a “hembra” y “macho”, respectivamente, como categorías pertenecientes al ámbito de la biología reproductiva.

la discusión sobre el SABV en la investigación preclínica, presentando algunos ejemplos particulares, destacando los problemas actuales y proponiendo un enfoque que permita promover investigaciones más inclusivas y equitativas.

2 Fundamentos para la incorporación del sexo como variable biológica (SABV) en la investigación preclínica

Este apartado presenta un recorrido por los marcos normativos más influyentes en la discusión contemporánea sobre SABV, con el objetivo de ofrecer una base clara para el análisis posterior de sus limitaciones conceptuales y metodológicas.

Desde hace casi una década existe una creciente demanda de las agencias financieras y revistas académicas del norte global para que las investigaciones preclínicas incluyan al SABV en sus investigaciones. En 2015, el NIH (la agencia estatal que agrupa los Institutos Nacionales de Salud de los EE. UU.) introdujo una demanda que obliga a incluir el estudio del SABV en investigación preclínica sobre animales vertebrados y seres humanos. La normativa, que rige para todas las solicitudes dirigidas al NIH, solicita diseñar estudios que incluyan al sexo como variable biológica (o explicar con argumentos sólidos por qué no se lo incluye), tabular los datos de manera desagregada por sexo, analizarlos, reportarlos y publicarlos (NIH, 2023). Esto implica la incorporación de materiales o especímenes (células, tejidos y animales modelo) de “ambos sexos” en todas las investigaciones preclínicas, independientemente de si tratan o no sobre cuestiones sexuales y reproductivas (Richardson, 2022).

El NIH entiende que el sexo es “*una variable biológica*² definida por características codificadas en el ADN, como los órganos reproductivos y otras características fisiológicas y funcionales”, mientras que el género “se refiere a lo social, rasgos culturales y psicológicos vinculados a hombres y mujeres humanos a través del contexto social” (NIH, 2015). Y si bien se reconoce que “tanto el sexo como el género y sus interacciones pueden influir en los procesos moleculares y celulares, las características clínicas y los resultados de salud y enfermedad”, la normativa para la investigación preclínica se limita a la consideración del sexo como variable biológica en sí misma que puede presentarse en dos formas: masculino y femenino (NIH, 2015).

Asimismo, muchas revistas científicas a lo largo del planeta han adoptado la guía *Sex and Gender Equity in Research* (SAGER), publicada en 2016 y diseñada por un panel internacional de expertas/os convocadas/os por la *European Association of Scientific Editors* (EASE) con la tarea de desarrollar directrices que promuevan el informe sistemático por sexo y de género en la investigación. Bajo la premisa de que los editores desempeñan un papel importante, la guía SAGER se funda en la idea de que las revistas podrían mejorar la calidad y la transparencia en las investigaciones científicas promoviendo el análisis de datos de investigación según sexo y género de modo sistemático en sus lineamientos editoriales y revisiones (Heidari et al., 2016).

La guía SAGER incluye recomendaciones tanto para investigaciones clínicas como preclínicas. En el caso de las investigaciones preclínicas, la guía no presenta grandes diferencias con la normativa SABV del NIH y se basa en las mismas fuentes. Pero es importante destacar que, a diferencia del NIH, la guía define el sexo como “*un conjunto de atributos biológicos*³ en humanos y animales que están asociados

² Las cursivas son nuestras.

³ Las cursivas son nuestras.

con características físicas y fisiológicas que incluyen cromosomas, expresión génica, función hormonal y anatomía reproductiva/sexual" (Heidari et al., 2016, pp. 1). En este sentido, la guía no presenta el sexo como una variable simple en su marco conceptual, e incluso considera que "el sexo generalmente se clasifica como femenino o masculino, aunque hay una variación en los atributos biológicos que constituyen el sexo y cómo se expresan esos atributos" (Heidari et al., 2016, pp. 1), prestando una comprensión más compleja del sexo que la normativa del NIH. No obstante, al realizar las recomendaciones para investigación preclínica, la guía retoma el espíritu de la normativa SABV del NIH en tanto solicita informar el sexo de los materiales utilizados (cultivos primarios de células, líneas celulares y tejidos) de acuerdo con el sexo informado de los donantes o de un análisis cromosómico y no hace ningún tipo de aclaración respecto de cómo se debe operacionalizar el sexo en este tipo de investigaciones. De este modo, en el caso de la investigación preclínica, la guía retoma la idea del sexo como variable biológica en sí mismo, y deja presupuesta la clasificación binaria en femenino y masculino.

El interés por incluir el sexo en la investigación básica se fundamenta en la idea de que las diferencias basadas en el sexo pueden influir en la respuesta a fármacos y otros tratamientos. El estudio de "ambos sexos" tiene como objetivo entender mejor la "biología femenina y masculina" y, consecuentemente, ofrecer una medicina adecuada al género (Clayton, 2018). Tanto la normativa SABV del NIH como la guía SAGER parten de la convicción de que los hombres y las mujeres metabolizan y reaccionan diferente a muchos fármacos y experimentan diferencias en la manifestación e intensidad del dolor, y de que existen disparidades entre los sexos en la incidencia de muchas enfermedades y condiciones de salud (NIH, 1993). También se considera que incluir "ambos sexos" podría aumentar la rigurosidad y la reproducibilidad de los estudios científicos y abrir nuevas preguntas de investigación (Clayton, 2016; Clayton & Collins, 2014). Finalmente, este requerimiento se inserta en el marco del activismo por la salud de las mujeres, basado históricamente en la demanda de la consolidación de una medicina basada en el género (Stachenfeld & Mazure, 2022).

Janine Austin Clayton, directora asociada de NIH para investigación sobre la salud de la mujer, sostiene que la normativa SABV da cuenta de una comprensión sistemática de las influencias del sexo y el género en la salud y en la enfermedad: desde los efectos del sexo a nivel celular, pasando por su influencia en el nivel de los sistemas, hasta el nivel individual de las/os pacientes (Clayton, 2018). Asimismo, en la comunicación oficial del NIH, se afirma que "cada célula tiene un sexo. Nuestros tejidos y órganos están formados por estas células, y el sexo determina, en parte, cómo funcionan las células y cómo responden a las enfermedades, los medicamentos, su entorno y otros estímulos" (NIH, 2023). Desde esta óptica se considera que cada componente del organismo humano se encuentra sexuado, independientemente de si tiene o no una función reproductiva (Miguel-Aliaga, 2022).

Esta política tiene como propósito principal profundizar en la corrección del sesgo androcéntrico que toma al macho y lo masculino (*male*) como norma y *default* en la investigación biomédica, y tiene su antecedente en la *Revitalization Act* de 1993, en la que el NIH comandó la inclusión de mujeres y otros miembros de grupos subrepresentados en estudios clínicos (Arnold et al., 2024). Pero también se presenta como una determinación que es beneficiosa para la ciencia en sí misma, en tanto la obtención de datos desagregados por sexo fortalecería la investigación básica (Nature Editorial, 2020).

3 Críticas y limitaciones de la normativa SABV

En esta sección se presentan los principales cuestionamientos conceptuales y metodológicos que han sido formulados desde la filosofía feminista de la ciencia y los estudios de género, con el fin de sistematizar las limitaciones más relevantes del enfoque actual del SABV.

Las demandas de inclusión del sexo y el género en la investigación se insertan dentro de lo que el sociólogo Steven Epstein denomina *paradigma de inclusión y diferencia*: por un lado, el conjunto de cambios en normativas de investigación, ideologías y prácticas, y la creación de oficinas burocráticas, procedimientos y sistemas de monitoreo que atiendan al fin de incluir miembros de grupos subrepresentados como sujetos de investigación; por otro, la medición —dentro de esas investigaciones— de las diferencias entre grupos en relación con efectos del tratamiento, progresión de enfermedades o procesos biológicos (Epstein, 2008). Epstein señala que este paradigma se origina a partir de los reportes de resultados dispares en salud, los cuales dieron lugar a la idea de que los aspectos significativos de la identidad (sexo, racialización, edad) dividen a la humanidad en poblaciones médicaamente distinguibles. Esta idea, a su vez, conlleva tres supuestos: que las identidades sociales se corresponden con distintos tipos de cuerpos, que estos son médicaamente incommensurables y que el conocimiento no se traslada a través de las categorías de la identidad (Epstein, 2008).

La normativa SABV del NIH, como parte de este conjunto de transformaciones dentro del paradigma de inclusión y diferencia, generó controversia además de confusión en virtud de su carácter de mandato y, desde entonces, la cuestión del SABV se convirtió en un terreno de disputa científico-político (Nature Editorial, 2024). El debate incluye cuestiones desde cómo incorporar el sexo en determinados estudios que no tienen relación directa con la sexualidad o la reproducción, hasta la falta de un criterio unificado en torno al mismo concepto de sexo (Richardson, 2022; Willingham, 2022). En este debate, investigadoras/es del área de los estudios de ciencia y género que pugnan por una comprensión compleja, dinámica e inclusiva de la sexualidad humana han publicado artículos, editoriales y notas de opinión en las que se marcan una serie de limitaciones importantes en la normativa SABV que merecen una atención detallada.

En primer lugar, retomando el trabajo de Epstein (2008), tal vez la crítica más relevante al paradigma de inclusión y diferencia sea que poner énfasis en esta última —en este caso, la sexual— puede invocar un esencialismo de la diferencia. Para Epstein, la oposición de este nuevo paradigma a la idea del “humano estándar” dio como resultado la creación de un nuevo régimen de estándares, con nuevas concepciones sobre los subtipos humanos y nuevos procedimientos estandarizados para el estudio de estos subtipos. La medicina basada en “el género”, que es el horizonte de todas las investigaciones que demandan la inclusión del SABV, supone la idea de que varones y mujeres son subtipos humanos distintos. Reparando sobre este problema de esencialización de la diferencia sexual, Fausto-Sterling & Joel (2014) sostienen que “no deberíamos reemplazar un error —tomar a los machos y lo masculino (*male*) como la norma— con otro error —tratar a las hembras y a los machos como dos entidades distintas—”.

En segundo lugar, la normativa SABV presupone una distinción tajante entre sexo (naturaleza) y género (cultura), distinción que ha sido cuestionada y criticada ampliamente desde las epistemologías feministas (Pape, 2021). Esta distinción de esencias no contempla el hecho de que no se está hablando de dos dimensiones ontológicamente separadas, sino imbricadas entre sí. El problema no es que no se pueda discriminar analíticamente entre factores y rasgos enraizados en lo biológico (rasgos anatómicos, dosaje hormonal, procesos reproductivos, etc.) o en lo social (identidad, expresión, normas, estereotipos), sino

la creencia no cuestionada de que al estudiar “el sexo” no se está viendo reflejado el género. Hoy día existen numerosas investigaciones que muestran el influjo de factores sociales y ambientales de género en la biología que impiden comprometernos con una distinción de esencia entre sexo y género (Ritz & Greaves, 2024). Asimismo, en los estudios de ciencia y género se estila utilizar el sintagma “sexo/género” como un término más apropiado a su naturaleza biosocial (Reverter, 2022).

En tercer lugar, otro de los problemas es que, ya desde el título de la normativa SABV, se asume que el sexo es *una* variable, ignorando que al hablar de “sexo” nos estamos refiriendo a un conjunto complejo de características que pueden manifestarse de modo variable en múltiples niveles biológicos de organización (genéticos, morfológicos, hormonales, conductuales, sociales y ambientales, entre otros). Al considerar que el sexo es univariable, se asume una alineación absoluta entre todos estos niveles, cuando en realidad solo podemos hablar de una fuerte correlación entre ellos (Ritz, 2017). Además, al exigir que los estudios incluyan “ambos sexos”, se da por sentado que solo existen dos性os a tener en cuenta, dando por cierto que el sexo es una propiedad binaria y estable (Pape et al., 2020).

Estas premisas no proporcionan claridad sobre cómo definir “sexo” en un contexto de investigación ni sobre cómo clasificar a los individuos y poblaciones que no se ajustan al marco conceptual binario (Smiley et al., 2024). Como resultado, al significante sexo le pueden corresponder distintas referencias dependiendo de la investigación, las cuales no son explicitadas porque se considera que el sexo es simple y discreto, y su significado se da por entendido (Richardson, 2022). Esto no se condice con el hecho de que “sexo” es un término que ha modificado su significado a lo largo de la historia, y que hoy día presenta una serie de sentidos conflictivos pero coexistentes (Velocci, 2024). El sexo no es una entidad singular, discreta ni estable, y esto se demuestra en los distintos modos en los cuales se operacionaliza en la investigación preclínica (Richardson, 2022). Teniendo esto en cuenta, se podría decir que “el sexo es lo que cada científico hace de él” (Velocci, 2024, pp. 187), lo cual no favorece ni a la precisión ni a la replicabilidad científica (Pape et al., 2024).

Otro aspecto para tener en consideración es que los individuos y poblaciones que no se ajustan al binarismo sexual tienden a ser presentados como excepciones, rarezas o errores (Smiley et al., 2024), aun cuando al día de hoy se haya acumulado un enorme cuerpo de reportes sobre organismos sexuales no binarios (Velocci, 2024). De este modo, se obtura de antemano la posibilidad de dar cuenta exhaustiva de la diversidad sexual existente, presuponiendo un dimorfismo sexual esencial que, luego, se autoconfirma. Esto es, sin más, un problema de sesgo epistémico que daña la posibilidad de obtener conocimiento fiable.

En relación con la posibilidad de trabajar con células y líneas celulares de “ambos sexos”, se sostiene que a menudo esto no es factible. E incluso en los casos en que puede hacerse la distinción, se considera que las líneas celulares contienen “artefactos”, dado que experimentan numerosas alteraciones en sus genomas. Un ejemplo paradigmático son las líneas celulares, cuya variabilidad a lo largo del tiempo no permite ni siquiera afirmar que se trate de un solo genoma. Estas células transformadas son útiles para muchos propósitos, pero no para comparar células “femeninas” (*female*) y “masculinas” (*male*). Incluso en cultivos primarios, al estar fuera de su contexto corporal normal, existe un *input* ambiental asociado con sexo/género que no se puede reproducir *in vitro* (Ritz, 2017). Además, se ha sugerido que entender el sexo como algo que una célula puede poseer es un desliz conceptual, en tanto implica pasar de la aceptación de la premisa de que los factores genéticos son decisivos en la determinación gonadal a sostener que ellos constituyen el sexo en sí mismo (Joel et al., 2015).

Por otro lado, en lo que respecta al problema de las disparidades en salud, debemos tener en cuenta

que estas pueden resultar tanto de factores directamente relacionados con el sexo (factores fisiológicos correlacionados con el sexo que se solapan entre grupos de varones y mujeres como el tamaño corporal, longevidad, ratio músculo/grasa, etc.), como de factores sociales relacionados con el género (como experiencia, hábitos, conductas, estatus social), o de combinaciones de todos estos factores (Eliot & Richardson, 2016; Richardson et al., 2015). La normativa SABV es un acercamiento empobrecido y sesgado a este problema, pues solo considera el primer factor. De hecho, cuando además del sexo se involucra el género en el estudio de disparidades en salud, se ve que, muy usualmente, las variaciones registradas entre varones y mujeres se originan en conductas y prácticas sociales generizadas, antes que en rasgos biológicos discretos (Haupt et al., 2024).

4 Propuestas para operacionalizar el sexo en la investigación preclínica: del sexo como variable biológica a las variables biológicas relacionadas con el sexo

Esta sección reúne y organiza propuestas desarrolladas en la literatura reciente sobre cómo conceptualizar y operacionalizar de forma más precisa las variables biológicas relacionadas con el sexo en investigación preclínica.

La investigación preclínica es aquella que involucra animales vertebrados e invertebrados, líneas celulares, cultivos primarios o explantes de tejido. Su objetivo, mediante estos modelos, es encontrar evidencia favorable a ciertos procedimientos —o descartarlos— para asegurar lo más posible la viabilidad y seguridad de las pruebas en seres humanos. De acuerdo con las políticas del NIH implementadas desde 2016 (NIH, 2015), todas las investigaciones que incluyan estos materiales⁴ deben tener en cuenta la variable sexo. Además, se requiere que, en el caso de investigaciones con animales, se explique cómo se tendrá en cuenta el sexo en los diseños y análisis de investigación, con la expectativa de que se incluyan, como mínimo, animales hembras y machos, o se ofrezca una fuerte justificación para no hacerlo y, además, que se desagreguen los datos por sexo, tanto en el análisis estadístico como en la presentación de los resultados.

El sexo se puede operacionalizar en las investigaciones de diversas maneras. Desde los estudios de epistemología y ciencia feministas, se promueve centrarse en variables concretas y mensurables relacionadas con el sexo en lugar de hacerlo en categorías *a priori* representativas de machos y hembras (Pape et al., 2024). También se insta a la especificidad acerca de cómo estas variables pueden respaldar hipótesis causales sobre el papel de la variación relacionada con el sexo en los resultados de salud. Además, para situar las *variables relacionadas con el sexo* en su contexto, se señala que, precisamente, el sexo no es una variable que sea *en sí misma* un mecanismo biológico; más bien, el sexo se entiende mejor como un sistema de clasificación que depende de la consideración de numerosos factores que se dan en distintos niveles de organización. Sin embargo, una vez asignadas, las categorías de sexo se tratan con frecuencia como mecanismos causales, lo que resulta evidente en las afirmaciones de que los fenómenos biológicos son “impulsados”, “influidos” o “impactados” por el sexo. Es por eso que el sexo requiere una cuidadosa operacionalización para poder ir más allá de un conjunto de categorías asignadas *a priori* (Pape et al., 2024).

Sarah Richardson, junto con su equipo del GenderSci Lab, proponen el marco conceptual de contex-

⁴ En relación a los modelos animales, el mandato SABV solo incluye los modelos con animales vertebrados.

tualismo sexual para el estudio de las variables relacionadas con el sexo en la investigación biomédica. El contextualismo sexual se presenta como una alternativa a los enfoques sexuales binarios y esencialistas del SABV (Richardson, 2022). De acuerdo con esta propuesta, si el sexo se operacionaliza y *de qué modo* depende de cada investigación particular y de los objetivos de esta. Si acaso el sexo es una subclase relevante, ¿qué constituye un sexo y una variable relacionada con él?, ¿cuántas subclases se especifican?, ¿son discretas o continuas? Todo depende del contexto de la investigación. La propuesta del contextualismo sexual se sostiene en la premisa de que no existe el “sexo en sí mismo”, sino que solo existe el sexo como pragmáticamente constituido en un marco de observación particular.

Quienes, como Richardson (2022), critican el enfoque del SABV señalan que documentar las diferencias de sexo desde una mirada dicotómica supone producir resultados descontextualizados que, contrario a lo que buscan, tienen poca relevancia para la salud humana, ya que muchas de las deficiencias metodológicas que se advertían antes de que este fuera normativa de investigación, siguen ofreciendo resultados con poca relación con los determinantes sociales que producen en gran medida las disparidades de salud encarnadas en la vida real.

Este enfoque contextualista no implica abandonar la consideración del sexo en las investigaciones preclínicas, ni relativizar el sexo al extremo de que las variaciones relacionadas con él sean solo el resultado de un arbitrario sistema de clasificación. Por el contrario, el contextualismo sexual busca, por un lado, profundizar la comprensión del sexo evitando simplificaciones excesivas y, por el otro, desarrollar una caracterización más acabada de las diferencias y similitudes que engloba. Asimismo, el contextualismo sexual busca proporcionar una mayor atención a los mecanismos biológicos subyacentes a los fenómenos estudiados, reforzando la identificación de aquellos que contribuyen a la variación relacionada con el sexo. Finalmente, a partir de la evidencia y no de las presunciones compartidas, el enfoque promueve desarrollar la pregunta acerca de si el sexo y los factores relacionados con él son relevantes para una investigación específica, sin suponer que necesariamente lo son.

A continuación, se desarrollan estas recomendaciones en relación con dos tipos diferentes de materiales con los que se trabaja en las investigaciones preclínicas.

4.1 Investigaciones con células y líneas celulares

En relación con las investigaciones de biología molecular y celular, el NIH planteó en 2014 que es necesario hacer un análisis diferenciado por “sexo” de las líneas celulares porque ellas son modelos para estudiar los procesos y sistemas vivos que sustentan la salud humana (Clayton & Collins, 2014). Incluso se hace alusión a la necesidad de realizar estudios de función celular desagregados por el sexo de las células, considerando que este no es solo tisular, a nivel del individuo/organismo, sino que está en cada célula (Shah et al., 2014).

De acuerdo con las/os defensoras/es de esta normativa (Clayton, 2018; Clayton & Collins, 2014; Miller et al., 2017), durante los últimos años, se ha demostrado que los efectos de los cromosomas X e Y en varios modelos de enfermedad en ratones son más importantes de lo que previamente se creía (Miller et al., 2017). Por lo tanto, se justifica considerar el sexo en la investigación con líneas celulares, argumentando que los estudios de estos modelos ya han proporcionado evidencia de que los genes y mecanismos codificados por X e Y pueden proteger contra enfermedades en ratones. El siguiente paso es caracterizar esas vías genéticas codificadas en X e Y que regulan los mecanismos de enfermedad, considerando que pueden ser relevantes en humanos.

Sin embargo, en un gran estudio de expresión de genes en doce tejidos en cinco especies de mamíferos, incluyendo humanos y ratones, se demostró que las muestras tendieron a agruparse por especie y no por sexo, lo que sugiere que, aunque los mismos genes se conservan entre especies, existen diferencias de expresión relacionadas con el sexo, que no lo hacen (Pape et al., 2024). En este sentido, si se considera el sexo en los tejidos, por un lado, no sería válido inferir resultados de una especie a otra y, por el otro, resulta casi imposible contar con líneas celulares estables en relación con su contenido X e Y, como se mencionó anteriormente.

Además, los estudios de las epistemólogas feministas de la ciencia desafían esta perspectiva binaria señalando que el sexo debería entenderse como una propiedad relacional, llamada “propiedad diádica dinámica” (Richardson, 2013). Esta mirada implica el reconocimiento de la complejidad de la diferencia sexual, evidenciando que las células individuales pueden poseer algunas propiedades que son significantes y que están sujetas y participan en las estructuras y procesos que conforman el sexo, pero ninguna célula individual manifiesta la completitud del sexo en sí misma. Así, si aceptamos una definición de sexo como un constructo complejo de variables a través de múltiples niveles de organización, entonces se deduce que el sexo no debe entenderse como una propiedad de las células individuales.

En definitiva, es posible sostener que, en los materiales de laboratorio diseñados para la investigación, como las líneas celulares, el sexo no es un atributo *ni estable ni binario*, ni contiene material genético que pertenece solamente a la especie de la muestra. Sin embargo, en general, para cumplir con el mandato SABV, el sexo se operacionaliza considerando el presunto par cromosómico XX/XY, basado en la categoría de sexo del/de la donante de las células. Si bien el trabajo en líneas celulares es muy importante para permitir ciertos tipos de investigación científica, sus resultados deberían ser interpretados con prudencia y de forma provisional hasta que se confirmen en otro nivel de estudio, es decir, si es que se quieren extrapolar a organismos más complejos.

Lo más relevante aquí es el hecho de que, ante la imposibilidad de obtener líneas celulares transformadas que sean binaria y establemente femeninas (*female*) y masculinas (*male*), las células transformadas, así como los cultivos primarios, son inadecuados para la tarea de comparar funciones celulares masculinas y femeninas. En este sentido, el enfoque contextualista que se propone con respecto a las variables relacionadas con el sexo en estos materiales es cambiar el foco de la categoría de sexo del/de la donante de células hacia la caracterización específica de los procesos relacionados con el sexo que realmente pueden modelarse en el entorno *in vitro*. Como vimos, debido a las características de estos materiales, las posibilidades de modelación pueden ser muy limitadas.

4.2 Investigaciones con modelos animales

A pesar de que la comunidad científica es consciente de las limitaciones que implica trabajar con modelos animales a la hora de hacer extrapolaciones a los seres humanos en general, en el caso de la normativa SABV, se asume que las diferencias relacionadas con el sexo que se encuentran en animales de laboratorio ocurren de la misma manera en el *Homo sapiens*. Sin embargo, como señalan Eliot & Richardson (2016), el grado de dimorfismo sexual y las variables relacionadas con el sexo de cada especie dependen de las estrategias de apareamiento seleccionadas a lo largo del proceso evolutivo. En este sentido, tanto *Rattus norvegicus* (ratas de laboratorio) como *Mus musculus* (ratones de laboratorio) experimentaron presiones de selección y adaptaciones ecológicas muy distintas de las que transitó el linaje de los primates. Estos señalamientos no implican necesariamente que los modelos animales sean

inútiles para la investigación en la salud humana, sino que hay que avanzar con prudencia al momento de realizar extrapolaciones de las diferencias sexuales entre diferentes especies.

En el campo de la neurociencia, por ejemplo, varios ejemplos permiten ilustrar la discordancia entre los resultados preclínicos y las diferencias de sexo/género en el comportamiento humano, particularmente en relación con la salud mental y las enfermedades neurodegenerativas. Muchas veces las diferencias sexuales que se manifiestan en los animales no se corresponden con lo que se observa en la clínica. Un ejemplo claro son los trastornos de ansiedad, los cuales son dos veces más comunes en mujeres que en hombres (Wittchen et al., 2011). Sin embargo, los estudios en modelos animales y test comportamentales que se han desarrollado para estudiar la neurobiología de la ansiedad en roedores mostraron que las hembras murinas presentan menores niveles de ansiedad que los machos (Donner & Lowry, 2013). La falta de concordancia entre el comportamiento de los roedores y el comportamiento humano impide comprender correctamente las disparidades de sexo/género humanas relacionadas con la ansiedad, la depresión y las enfermedades neurodegenerativas cuando se usan animales de laboratorio⁵. A pesar de que existe evidencia de que los roedores no modelan de forma robusta las diferencias sexuales humanas relacionadas con enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas, la normativa SABV opta por ignorar estas disonancias en el campo de las neurociencias.

En este sentido, tal y como señalan los estudios feministas, el hecho de que el sexo es una variable que afecta a los animales de experimentación, pero no es la única ni la más importante, implica una revisión de los resultados obtenidos en los experimentos (Richardson et al., 2015). Por un lado, cabe pensar que los datos obtenidos reflejan otros factores, como el ambiente, la edad, la cepa, el estado de desarrollo, la dieta, las condiciones de alojamiento, las experiencias prenatales y la manipulación de las/os operadoras/es (Joel, 2011; Prendergast et al., 2014). Por otro, que los modelos animales, aunque se utilizan regularmente para estudiar aspectos del sexo, el dimorfismo sexual, el comportamiento sexual y las vías de desarrollo, varían considerablemente entre especies. Todos los elementos consignados hacen que un animal de laboratorio, en diferentes etapas de su propia ontogenia, no pueda modelar efectivamente —por razones conceptuales— tanto el género, como el medio hormonal, que es el entorno de machos y hembras humanos adultos (Richardson et al., 2015).

Por lo tanto, variables relacionadas con el diseño experimental pueden generar diferencias entre machos y hembras que no están relacionadas directamente con el sexo de los animales, sino que se desprenden de estas otras variables. Por ejemplo, el alojamiento de los ratones es un punto clave, ya que las jaulas de los machos suelen tener menos densidad de animales o incluso se alojan aislados debido a sus comportamientos territoriales, mientras que las jaulas de las hembras suelen tener una densidad mayor. En estos casos hay que tener muy en cuenta que los resultados obtenidos quizás no se deban a las diferencias sexuales, sino a las diferencias de condiciones de alojamiento, ya que está bien documentado que la densidad de animales se halla relacionada con el estrés (Prendergast et al., 2014). Esto implica que las/os investigadoras/es deben ser muy precisas/os y rigurosas/os, especialmente al momento de sacar conclusiones sobre las diferencias observadas entre machos y hembras, evaluando el peso de todas las variables que están en juego en el diseño experimental.

Por último, no se puede dejar de señalar que la exigencia del SABV fortalece implícitamente el

⁵ En el campo de las neurociencias, una suposición rectora detrás del mandato de comparar los cerebros de animales machos y hembras es que dicha investigación proporciona una ruta para comprender las diferencias de sexo/género en el comportamiento humano y la salud mental. Sin embargo, como advierten investigadoras/es líderes en el campo de la diferencia de sexo animal, la simple extrapolación de la diferencia sexual neuronal a las diferencias de sexo conductual rara vez es posible (Eliot & Richardson, 2016).

paradigma que apoya que las disparidades de género en salud son, en gran medida, de origen biológico. Esto minimiza la evidencia que apunta al rol de los factores socioculturales, que son responsables de muchas de las disparidades de sexo/género en la salud (Eliot & Richardson, 2016), a la vez que plantea una gran carga para quienes se desempeñan en el campo de las investigaciones preclínicas, sin que ello se traduzca, en muchos casos, en la obtención de información más precisa.

Teniendo en cuenta todos estos factores, se recomienda tomar conciencia de las limitaciones de los modelos experimentales a la hora de hacer extrapolaciones con la salud humana. Incluso, sería una buena práctica poder discutir en los trabajos de investigación la influencia de variables relacionadas al diseño experimental, a la etapa del desarrollo y al peso de los animales, las cuales pueden influir en las diferencias sexuales observadas. Y un desafío aún mayor y, por supuesto, deseable para la investigación preclínica es considerar a las variables relacionadas con el sexo de una forma no binaria, tanto desde el diseño experimental como desde el análisis estadístico. Esta última perspectiva se desarrollará en los siguientes apartados.

5 Diseños experimentales, análisis de datos e interpretación de resultados

En esta sección se sistematizan algunas recomendaciones metodológicas surgidas en el marco de los estudios recientes sobre SABV, con especial énfasis en el enfoque contextualista, con el objetivo de mostrar cómo puede guiar el diseño experimental, el análisis estadístico y la interpretación de resultados en la investigación preclínica.

Las discusiones presentadas sobre la incorporación de la normativa SABV, como hemos visto, impactan en la forma de operacionalizar el sexo en la investigación. Esta falta de consenso sobre cómo estudiar el sexo en modelos animales se proyecta, asimismo, en las etapas de diseño experimental, de análisis de los datos y de interpretación de los resultados.

5.1 Diseños experimentales

En el caso del diseño experimental, es común que a la hora de aplicar la normativa SABV se separe *a priori* la muestra de acuerdo al sexo. Una clasificación entre machos y hembras sin una justificación o hipótesis clara puede entrañar problemas analíticos. Por empezar, se puede magnificar las diferencias entre grupos, en este caso de machos y hembras. Es decir que el diseño adoptado sugiere la hipótesis (no explicitada) de que habría más diferencias entre los miembros de cada grupo y más similitudes entre miembros del mismo grupo de las que realmente hay. Presentar los datos desagregados de acuerdo al sexo sin una hipótesis clara de investigación incita a asumir diferencias y crear una categoría que no necesariamente se ha teorizado. Este tipo de clasificación *a priori* puede llevar a hipotetizar luego de conocer los resultados, problema conocido como HARKing⁶. Desde las propuestas vinculadas al contextualismo sexual, se sugiere que, para considerar los factores relacionados con el sexo, las/los investigadoras/es deben asegurarse de que todas las variables incluidas en el análisis sean relevantes para la pregunta de investigación y estén conectadas con hipótesis basadas en evidencia (Pape et al., 2024).

A su vez, los análisis en el marco del SABV suelen realizar dicha clasificación de forma univariada

⁶ Por sus siglas en inglés, “*Hypothesizing After the Results are Known*”.

y binaria. Es decir, se trabaja con una sola variable dicotómica que funciona en los hechos como *proxy*⁷ del sexo. Sin embargo, también hay quienes consideran que el sexo depende de la integración de múltiples fenotipos (genes, gametas, gónadas, genitales, perfiles hormonales, comportamentales, etc.), y que pueden entonces presentarse distintos efectos sobre la fisiología. Entonces, esta diversidad y variabilidad sexual debería verse reflejada regularmente en los distintos enfoques experimentales para poder desentrañar si el sexo influye o no (y de qué modo) en cada uno de estos procesos individuales (Smiley et al., 2024).

Smiley et al. (2024) sostienen que, para adoptar un enfoque verdaderamente integrador en el estudio de los rasgos asociados al sexo, se debería reconocer que las variables que se utilizan para determinar el sexo (morfológicas, hormonales, genéticas y otras) no solo interactúan entre sí y se influyen mutuamente, sino que también ocurren y fluctúan en el contexto de otros factores que podemos o no ser capaces de medir. Al considerar variables asociadas al sexo definidas operativamente en diferentes niveles de análisis, es posible aplicar un enfoque más riguroso e imparcial para determinar cómo los rasgos asociados al sexo se ven influenciados por una o múltiples variables.

Para el caso de la neuroendocrinología, por ejemplo, se propone un marco experimental integrador y multidimensional que considera la variabilidad sexual de forma dinámica, y que permite el estudio del sexo en múltiples niveles de análisis donde se integran diversas escalas biológicas —nivel genético, cambios moleculares, niveles hormonales, neurofisiología, comportamiento e interacciones sociales y ambientales— y dinámicas temporales —estado de desarrollo de los animales— (Smiley et al., 2024). De acuerdo a esta propuesta, diferentes enfoques pueden ser adoptados según las preguntas de investigación. El sexo puede ser operacionalizado según estos objetivos como variable independiente/explicativa, como variable dependiente/a predecir, o como variable exploratoria. En lugar de utilizar una variable *proxy*, que separa a la población entre machos y hembras con un criterio irreflexivo o no explícito, bajo esta propuesta, diferentes variables relacionadas al sexo aparecen como candidatas según el encuadre de la investigación: posesión de testículos u ovarios, niveles de testosterona, *clusters* de gónadas, etc.

Asimismo, otro aspecto importante a considerar es que, en un determinado diseño experimental, existen límites en cuanto a los niveles de análisis y variables que serán manejables experimentalmente. La lente del estudio abarca niveles de análisis con variables medibles, pero hay niveles de análisis fuera de la lente del estudio que aún contribuyen, de alguna manera, al enfoque del estudio y deben considerarse como factores contextualmente relevantes. En este sentido, además de tener control sobre los factores fijos y controlables, como son el tratamiento y las variables asociadas al sexo que se hayan elegido, también es fundamental tener en claro (y controlar lo más posible) cuáles son los factores aleatorios o externos al diseño que influyen en el resultado del experimento. Tales factores pueden incluir el número de animales por jaula, la presencia de ambiente enriquecido, la alimentación, la posición de la jaula en el rack, la hora del experimento, la composición de parásitos, entre muchos otros.

5.2 Análisis de datos e interpretación de resultados

Ya se ha mencionado que dividir una muestra en categorías sin contar con hipótesis *a priori* puede afectar la rigurosidad y reproducibilidad, pero esto también puede ocurrir a la hora de comparar entre categorías de sexo. A menudo, estas comparaciones se realizan de forma incorrecta. Estudios recientes

⁷ Una variable *proxy* es aquella que, aunque no es estrictamente relevante o de interés, se incorpora al modelo para ocupar el lugar de otra variable inobservable o que no se puede medir/operacionalizar. Elegimos dejar este término ya que así aparece en Pape et al. (2024).

han demostrado que muchas afirmaciones de efectos específicos del sexo no están respaldadas por evidencia estadística válida (García-Sifuentes & Maney, 2021).

Pape et al. (2024) presentan un ejemplo hipotético para ilustrar un enfoque válido de análisis y luego explicar un error común en la prueba de diferencias de sexo. Se propone imaginar un estudio sobre el efecto de un medicamento en el volumen tumoral en un modelo de ratones. Antes de las guías SABV y SAGER, se habrían tenido dos grupos de ratones machos, unos recibiendo la droga y otros recibiendo placebo. Después de 2016, podemos esperar cuatro grupos: machos y hembras tratados con el medicamento, y machos y hembras con placebo. Este diseño, más complejo, requiere un enfoque analítico adecuado que incorpore el sexo en el modelo. Un enfoque común y válido es probar una interacción estadística entre variables relacionadas con el sexo y el tratamiento, en un ANOVA (análisis de la varianza) o una regresión. Es decir, un estudio estadístico que evalúe el efecto del tratamiento, el efecto del sexo y la interacción entre ambos sobre la variable dependiente. Sin embargo, las/os investigadoras/es a menudo ignoran (voluntariamente o no) la falta de esta interacción y aun así se comparan diferencias entre machos y hembras. Esto puede llevar a conclusiones erróneas, como interpretar que el medicamento tiene efectos diferentes entre grupos de machos y hembras a pesar de no haber comparado en realidad el efecto de la droga entre los grupos, como sí lo hubiera permitido un análisis de interacción que tenga en cuenta a toda la muestra. Este error, conocido como “diferencia en la significancia específica del sexo” (DISS⁸) (Maney & Rich-Edwards, 2023), fue responsable de muchas afirmaciones de efectos específicos del sexo en la literatura biomédica de 2019. Esta práctica continúa siendo popular y está respaldada por materiales de capacitación que promueven análisis separados por sexo en lugar de términos de interacción, argumentando que los primeros son más intuitivos. En el ejemplo hipotético, las/os investigadoras/es, al no realizar una comparación adecuada, concluyen erróneamente que había una diferencia específica del sexo en la respuesta al medicamento. En realidad, el análisis correcto habría mostrado que el medicamento tenía un efecto significativo en todos los ratones, independientemente de su sexo, y no había diferencias significativas en la respuesta entre machos y hembras. Entonces, un enfoque sesgado por la DISS enmascara este hallazgo, llevando a conclusiones erróneas. Mientras que la literatura que trata los inconvenientes que devienen de omitir una diferencia, es decir, de obtener falsos negativos, es extensa, este problema se enmarca en los no tan explorados falsos positivos, los cuales también implican amenazas para la equidad en salud.

Otra discusión enmarcada en la etapa del análisis de datos es que, en general, los análisis que propone la normativa SABV representan al sexo de forma univariada, binaria y categórica, variable que es considerada usualmente como la variable independiente, que explicaría la variación de otra variable dependiente de interés. Ya hemos mencionado abordajes que proponen adaptar cómo el sexo es operacionalizado en función de las preguntas de investigación. Estas propuestas también tienen un correlato en la disponibilidad de análisis, técnicas y modelos que pueden aplicarse sobre los datos. Trascender del uso de las variables categóricas para adoptar descripciones más precisas de la variación, se traduce en la posibilidad de aplicar metodologías analíticas más sofisticadas, hoy computacionalmente disponibles. Por ejemplo, en lugar de proceder simplemente a la comparación de los valores promedios entre dos grupos, se pueden considerar variables continuas vinculadas al sexo y trabajar con modelos bimodales, o bien se pueden considerar múltiples variables relacionadas al sexo y aplicar modelos de aprendizaje no supervisado, como la reducción de dimensionalidad o el agrupamiento de datos (*clustering*) (Pape et al., 2024; Smiley et al., 2024). Este tipo de análisis evitan la clasificación *a priori* y la reemplazan

⁸ Por sus siglas en inglés, “difference in sex-specific significance”.

por clasificaciones que se ajustan al comportamiento y distribución de las observaciones. El análisis más recomendado por estas/os investigadoras/es es aquel que considera al sexo como multivariado. En síntesis, distintas formas de operacionalizar el sexo —sea como variable independiente, dependiente, o sea en tanto enfoques exploratorios sobre cómo múltiples variables asociadas al sexo se relacionan entre sí— implican distintos tipos de datos. Estos tipos de datos presentan una diversidad en términos de si se trata de una operacionalización univariada o multivariada, de variables categóricas o continuas. Distintos tipos de datos, de acuerdo a la pregunta de investigación, implican distintas posibilidades de análisis estadístico, visualización e interpretaciones.

A la hora de interpretar y comunicar los resultados, desde la literatura feminista se recomienda prestar especial atención a la precisión en las descripciones (Pape et al., 2024). En ocasiones, se habla de “dimorfismo” o de características y comportamientos “específicos del sexo”, a partir de las diferencias entre medias, aun cuando hay solapamiento sustancial entre las distribuciones de machos y hembras, y no se han testeado específicamente las diferencias entre las distribuciones en su totalidad. En dichos casos, la afirmación tajante de que hay diferencias sexuales es errónea.

Desde la bibliografía analizada se recomienda que este arco de posibilidades sea considerado por los equipos de investigación para garantizar una descripción o inferencia tan fiel a la complejidad del fenómeno a analizar como sea posible.

6 Conclusiones

Este artículo ofreció una revisión crítica de las implicancias de la implementación de la normativa que impone la inclusión del sexo como variable biológica (SABV) en la investigación preclínica, sistematizando sus principales problemas conceptuales y desarrollando argumentos que refuerzan propuestas alternativas formuladas desde los estudios feministas de la ciencia. En él se ha destacado que, aunque las normativas del NIH y las recomendaciones de la guía SAGER representan un avance significativo en la promoción de la diversidad en los estudios biomédicos, estas presentan limitaciones que deben ser abordadas para evitar una aplicación acrítica y simplista del SABV.

Uno de los principales problemas identificados es su enfoque binario y esencialista del sexo, que no refleja la complejidad y la diversidad de las variables biológicas. Esto puede resultar en una interpretación limitada de los datos y en la perpetuación de estereotipos de género en investigaciones clínicas, lo que no expresa la realidad biológica de los individuos. El impacto de esta limitación es significativo. Una inadecuada operacionalización de las variables biológicas relacionadas con el sexo en la investigación preclínica puede producir resultados no generalizables o imprecisos, lo que podría llevar al desarrollo de fármacos y tratamientos ineficaces para ciertos individuos, perpetuando inequidades que se intenta evitar.

Nuestra propuesta aboga por una revisión crítica de la normativa SABV en la investigación preclínica y sugiere la adopción de un enfoque contextualista, siguiendo a Richardson (2022), que reconozca la complejidad y el dinamismo de las variables biológicas relacionadas con el sexo/género. La implementación de este enfoque requiere varios compromisos:

1. Capacitación en metodologías avanzadas: investigadoras/es deben ser capacitadas/os en metodologías que permitan la consideración de múltiples variables y la interpretación de datos de manera contextualizada para comprender y aplicar las variables biológicas relacionadas con el

sexo de manera crítica y sofisticada.

2. Desarrollo de normativas flexibles: las normativas y guías sobre incorporación del sexo en investigación deben promover la flexibilidad y la adaptación en el diseño de estudios preclínicos, fomentando la consideración de la variabilidad biológica y la intersección de factores.
3. Apoyo institucional: las agencias financieras y revistas científicas deben apoyar y promover la adopción de este enfoque contextual, incentivando la consideración adecuada y compleja de las variables relacionadas con el sexo/género (esto incluye la revisión crítica de las propuestas y manuscritos).

Creemos que la adopción de un enfoque contextualista en la investigación preclínica permite una mejor comprensión de la variabilidad biológica y social, lo que mejora la validez y la relevancia de los estudios científicos y promueve una ciencia más inclusiva y equitativa. Además, ofrece una mirada crítica sobre la propuesta SABV del NIH, que resulta útil para institutos financieros al elaborar leyes, normativas y lineamientos para el desarrollo de investigaciones en nuestra región.

Este trabajo fue realizado en el marco del proyecto “¿Puede el contextualismo sexual solucionar la paradoja del paradigma de inclusión y diferencia en la investigación biomédica?” (2023), financiado por el Proyecto SADAF de investigación en filosofía.

7 Referencias

Arnold, A. P., Klein, S. L., McCarthy, M. M., & Mogil, J. S. (2024). Male-female comparisons are powerful in biomedical research—don't abandon them. *Nature*, 629(8010), 37-40. <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01205-2>

Clayton, J. A. (2016). Studying both sexes: A guiding principle for biomedicine. *The FASEB Journal*, 30(2), 519-524. <https://doi.org/10.1096/fj.15-279554>

Clayton, J. A. (2018). Applying the new SABV (sex as a biological variable) policy to research and clinical care. *Physiology & Behavior*, 187, 2-5. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.08.012>

Clayton, J. A., & Collins, F. S. (2014). Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies. *Nature*, 509(7500), 282-283. <https://doi.org/10.1038/509282a>

Donner, N. C., & Lowry, C. A. (2013). Sex differences in anxiety and emotional behavior. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 465(5), 601-626. <https://doi.org/10.1007/s00424-013-1271-7>

Eliot, L., & Richardson, S. S. (2016). Sex in context: Limitations of animal studies for addressing human sex/gender neurobehavioral health disparities. *Journal of Neuroscience*, 36(47), 11823-11830. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1391-16.2016>

Epstein, S. (2008). *Inclusion: The politics of difference in medical research*. University of Chicago Press.

Fausto-Sterling, A., & Joel, D. (2014). The science of difference: Let's do it right! HuffPost Science. http://www.huffingtonpost.com/dr-anne-fausto-sterling/the-science-of-difference-lets-do-it-right_b_5372859.html

Garcia-Sifuentes, Y., & Maney, D. L. (2021). Reporting and misreporting of sex differences in the biological sciences. *eLife*, 10, e70817. <https://doi.org/10.7554/eLife.70817>

Haupt, S., Carcel, C., & Norton, R. (2024). Neglecting sex and gender in research is a public-health risk. *Nature*, 629(8012), 527-530. <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01372-2>

Heidari, S., Babor, T. F., De Castro, P., Tort, S., & Curno, M. (2016). Sex and Gender Equity in Research: Rationale for the SAGER guidelines and recommended use. *Research Integrity and Peer Review*, 1(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s41073-016-0007-6>

Joel, D. (2011). Male or female? Brains are intersex. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 5, 1-5. <https://doi.org/10.3389/fnint.2011.00057>

Joel, D., Kaiser, A., Richardson, S., Ritz, S., Roy, D., & Subramaniam, B. (2015). A discussion on experiments and experimentation: NIH to balance sex in cell and animal studies. *Catalyst: Feminism, Theory, Technoscience*, 1(1), 1-13. <https://doi.org/10.28968/cftt.v1i1.28821>

Maney, D. L., & Rich-Edwards, J. W. (2023). Sex-inclusive biomedicine: Are new policies increasing rigor and reproducibility? *Women's Health Issues*, 33(5), 461-464. <https://doi.org/10.1016/j.whi.2023.05.002>

Miguel-Aliaga, I. (2022). Let's talk about (biological) sex. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 23, 227-228. <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00467-w>

Miller, L. R., Marks, C., Becker, J. B., Hurn, P. D., Chen, W.-J., Woodruff, T., McCarthy, M. M., Sohrabji, F., Schiebinger, L., Wetherington, C. L., Makris, S., Arnold, A. P., Einstein, G., Miller, V. M., Sandberg, K., Maier, S., Cornelison, T. L., & Clayton, J. A. (2017). Considering sex as a biological variable in pre-clinical research. *The FASEB Journal*, 31(1), 29-34. <https://doi.org/10.1096/fj.201600781r>

Nature Editorial. (2020). Accounting for sex and gender makes for better science. *Nature*, 588(7837), 196. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-03459-y>

Nature Editorial. (2024). Why it's essential to study sex and gender, even as tensions rise. *Nature*, 629(8010), 7-8. <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01207-0>

NIH. (1993). Public Health Service Act sec. 492B, 42 U.S.C. sec. 289a-2. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/USCODE-2011-title42/pdf/USCODE-2011-title42-chap6A-subchapIII-partH-sec289a-pf>

NIH. (2015). Consideration of sex as a biological variable in NIH-funded research. <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-15-102.html>

NIH. (2023). Policy on sex as a biological variable. <https://orwh.od.nih.gov/sex-gender/orwh-mission-area-nih-policy-on-sex-as-biological-variable>

Pape, M. (2021). Co-production, multiplied: Enactments of sex as a biological variable in US biomedicine. *Social Studies of Science*, 51(3), 339-363. <https://doi.org/10.1177/0306312720985939>

Pape, M., Latham, J. R., Karkazis, K., & Ritz, S. (2020). Resisting and remaking sex in the petri dish, the clinic, and on the track. *Catalyst: Feminism, Theory, Technoscience*, 6(2), 1-17. <https://doi.org/10.28968/cftt.v6i2.34505>

Pape, M., Miyagi, M., Ritz, S. A., Boulicault, M., Richardson, S. S., & Maney, D. L. (2024). Sex contextualism in laboratory research: Enhancing rigor and precision in the study of sex-related variables. *Cell*, 187(6), 1316-1326. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.02.008>

Prendergast, B. J., Onishi, K. G., & Zucker, I. (2014). Female mice liberated for inclusion in neuroscience and biomedical research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 40, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.01.001>

Reverter, S. (2022). *La diferencia sexual en el cerebro: Una revisión crítica desde el feminismo*. Comares.

Richardson, S. S. (2013). *Sex itself: The search for male and female in the human genome*. University of Chicago Press.

Richardson, S. S. (2022). Sex contextualism. *Philosophy, Theory, and Practice in Biology*, 14(2). <https://doi.org/10.5204/zenodo.7200000>

<https://doi.org/10.3998/ptpbio.2096>

Richardson, S. S., Reiches, M., Shattuck-Heidorn, H., LaBonte, M. L., & Consoli, T. (2015). Focus on pre-clinical sex differences will not address women's and men's health disparities. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(44), 13419-13420. <https://doi.org/10.1073/pnas.1516958112>

Ritz, S. A. (2017). Complexities of addressing sex in cell culture research. *Signs: Journal of Women in Culture and Society*, 42(2), 307-327. <https://doi.org/10.1086/688181>

Ritz, S. A., & Greaves, L. (2024). We need more-nuanced approaches to exploring sex and gender in research. *Nature*, 629(8010), 34-36. <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01204-3>

Shah, K., McCormack, C. E., & Bhardury, N. A. (2014). Do you know the sex of your cells? *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 306(1), C3-C18. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00281.2013>

Smiley, K. O., Munley, K. M., Aghi, K., Lipshutz, S. E., Patton, T. M., Pradhan, D. S., Solomon-Lane, T. K., & Sun, S. E. D. (2024). Sex diversity in the 21st century: Concepts, frameworks, and approaches for the future of neuroendocrinology. *Hormones and Behavior*, 157, 105445. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2023.105445>

Stachenfeld, N. S., & Mazure, C. M. (2022). Precision medicine requires understanding how both sex and gender influence health. *Cell*, 185(10), 1619-1622. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.012>

Velocci, B. (2024). The history of sex research: Is «sex» a useful category? *Cell*, 187(6), 1343-1346. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.02.001>

Willingham, E. (2022). The fraught quest to account for sex in biology research. *Nature*, 609, 456-459. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-02919-x>

Wittchen, H.-U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., Olesen, J., Allgulander, C., Alonso, J., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Jennum, P., Lieb, R., Maercker, A., Os, J. van, Preisig, M., Salvador-Carulla, L., Simon, R., & Steinhausen, H.-C. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 21(9), 655-679. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.018>