

ASPECTOS REGULATORIOS Y ÉTICOS RELATIVOS AL SEXO EN LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA CON HUMANOS Y MODELOS ANIMALES

Juan Anguita

CIC bioGUNE, Derio, Bizkaia

Ikerbasque, *Basque Foundation for Science*, Bilbao

<https://doi.org/10.18567/sebbmrev.228.202603.dc5>

investigación con humanos, la inclusión de ambos sexos está respaldada por normativas legales y éticas vinculantes, mientras que en modelos animales es principalmente una exigencia de buenas prácticas científicas y de las agencias financiadoras. En humanos, la justificación de la exclusión de un sexo debe estar fundamentada y aprobada por el comité de ética; en animales, aunque es posible trabajar con un solo sexo, debe estar motivado científicamente y aprobado por el comité de ética animal. El análisis de resultados por sexo es obligatorio en estudios clínicos con humanos, mientras que en animales se recomienda encarecidamente, aunque su obligatoriedad depende de las políticas editoriales y de financiación.

A continuación, se abordan los principales aspectos regulatorios relativos al sexo en la investigación biomédica, diferenciando entre las normativas aplicables a humanos y las que regulan el uso de modelos animales.

Investigación biomédica con seres humanos

En el ámbito internacional, la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial es un pilar básico de los principios éticos a seguir en relación a la ejecución de investigación médica en seres humanos. Este documento establece la participación equitativa y no discriminatoria en la investigación con sujetos humanos. También subraya la inclusión de ambos sexos en los estudios clínicos, a menos que existan razones científicas o éticas que justifiquen la exclusión de uno de ellos. De forma complementaria, el Convenio de Oviedo (Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina) refuerza la prohibición de discriminación por razón de sexo en la investigación biomédica.



Introducción

La investigación biomédica está sujeta a un marco regulatorio complejo, que tiene como objetivo garantizar la seguridad, la ética y la robustez científica de los estudios. En este contexto, la consideración del *sexo como variable biológica* ha adquirido una relevancia creciente en los últimos años, tanto en investigaciones con seres humanos como en modelos animales. La integración del sexo

en el diseño, análisis y exposición de resultados no solo responde a principios éticos, sino también a la necesidad de obtener datos más precisos y representativos de la población a la que pretende beneficiar.

Aunque tanto la investigación con humanos como con animales persigue un uso inclusivo en relación al sexo y el género, existen diferencias entre ambos ámbitos de investigación. Así, en

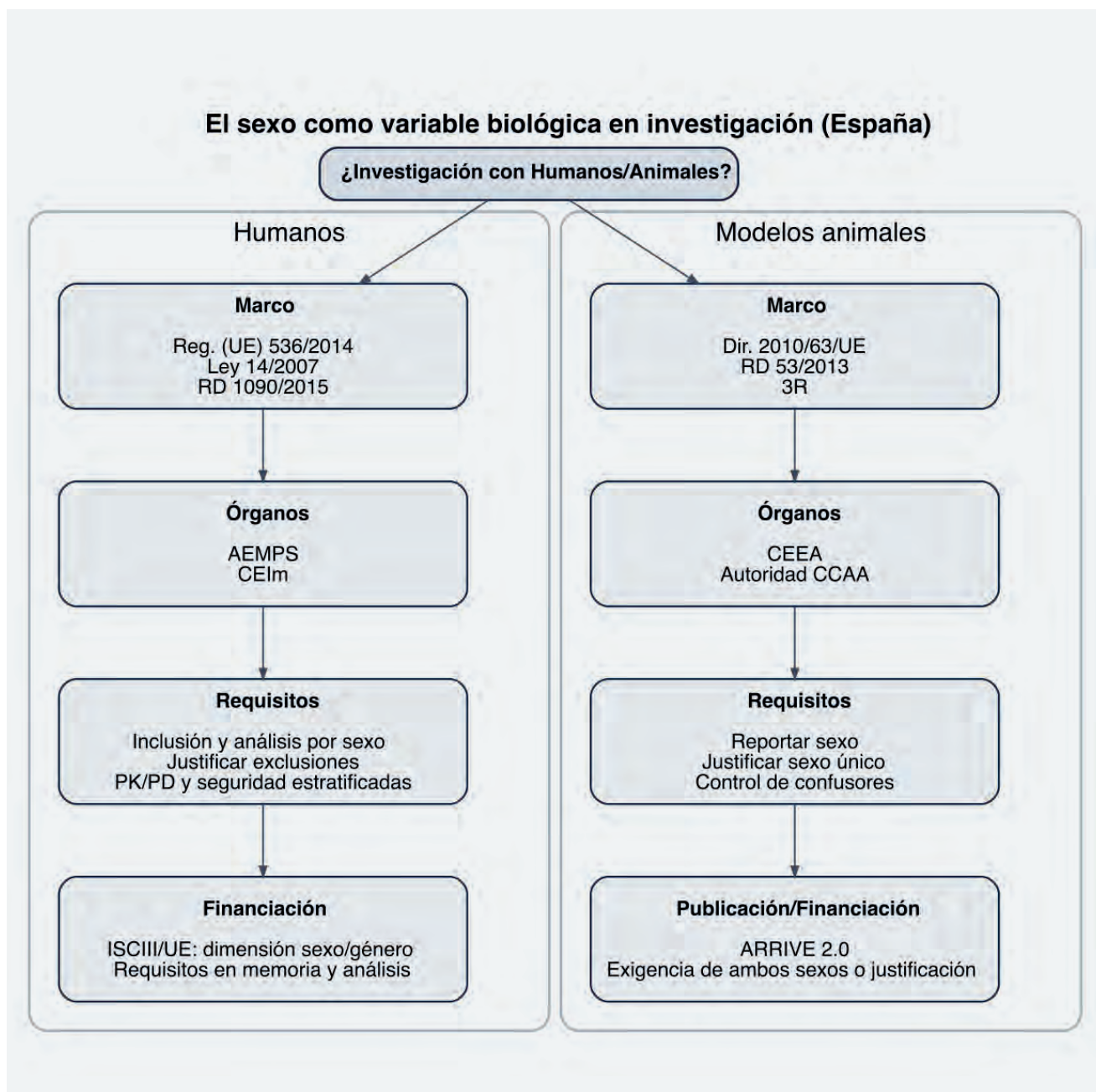


Figura 1

Marco regulatorio y requisitos para contemplar el sexo como variable en investigación con humanos y modelos animales.

UE: Unión Europea; RD: Real Decreto; Dir: Directiva; AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; CEIm: Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos; PK/PD: farmacocinética/farmacodinámica; ISCIII: Instituto de Salud Carlos III; 3R: principio de las 3 R (Reemplazar, Reducir, Refinar); CEEA: Comité de Ética de Experimentación Animal; CCAA: Comunidades Autónomas; ARRIVE: *Animal Research (Reporting of In Vivo Experiments)*.

En Estados Unidos, los Institutos Nacionales de la Salud (NIH), que financian tanto estudios preclínicos como ensayos clínicos, fueron pioneros en la introducción del sexo como variable biológica de obligado estudio. Desde 2016, todos los proyectos financiados por los NIH han de considerar el sexo

como variable biológica. Todas las propuestas de financiación han de incluir una justificación explícita de la integración del sexo en el diseño experimental, el análisis de los datos y la interpretación de los resultados, salvo justificación científica de lo contrario, así como la obligación de reclutar participantes

de ambos sexos en ensayos clínicos. Esta obligación también se aplica a la investigación que utiliza líneas celulares de origen humano, así como a animales. En cuanto a la Unión Europea, el Reglamento (UE) 536/2014 sobre ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, refuerza la

obligación de garantizar la representatividad de ambos sexos en los ensayos clínicos, asegurando que los resultados sean extrapolables. Este reglamento exige que cualquier exclusión basada en el sexo esté debidamente justificada y que los datos se analicen de forma estratificada en la medida de lo posible para la identificación de posibles patrones basados en esta variable. Por su parte, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) incluye en sus guías de ensayos clínicos el análisis de la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de los medicamentos a testar, estratificados por sexo. Asimismo, los últimos programas marco de investigación de la Comisión Europea, Horizon 2020 y Horizon Europe han consolidado el principio de *gender dimension in research*, a través del cual todo proyecto debe justificar cómo se considera el sexo y el género en la hipótesis de trabajo, el diseño experimental y el análisis de los datos, tanto en estudios con humanos como con modelos animales.

En España, la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, establece la obligación de respetar el principio de igualdad, prohibiendo la discriminación por razón de sexo en cualquier fase de la investigación. Asimismo, el Real Decreto 1090/2015, que regula los ensayos clínicos con medicamentos, subraya la importancia de la representatividad de los participantes, incluyendo la variable de sexo, en el diseño y análisis de los estudios. Los Comités de Ética de la Investigación (CEI) y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) exigen que los proyectos de investigación justifiquen la composición por sexo de la muestra y promueven la inclusión equilibrada de hombres y mujeres, salvo causa justificada. Además, la Agencia Española de Medicamentos y Productos

Sanitarios (AEMPS) exige que se publiquen los resultados desglosados por sexo cuando sea relevante. Por su lado, organismos como el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y la EMA recomiendan considerar el sexo como un factor clave en el análisis de resultados, y promueven el uso de análisis estadísticos diferenciados por sexo. Estas recomendaciones buscan corregir el sesgo histórico de infrarrepresentación femenina en la investigación biomédica.

Investigación biomédica con modelos animales

El uso de animales en investigación está regulado en la Unión Europea por la Directiva 2010/63/UE, que fue traspuesta en España a través del Real Decreto 53/2013. Aunque la normativa se centra principalmente en el bienestar animal, el diseño experimental debe incluir consideraciones sobre el sexo de los animales empleados, para evitar sesgos y garantizar la validez científica de los resultados, que por lo tanto puede incidir directamente en el principio de las 3R (Reemplazo, Reducción y Refinamiento). En este sentido, la inclusión de ambos sexos en los estudios con animales es fundamental para mejorar la reproducibilidad y la traslación de los resultados a la clínica humana. Los comités de ética en experimentación animal revisan que el diseño experimental contemple esta variable y que la elección del sexo esté justificada científicamente.

El Real Decreto 53/2013 indica que los proyectos de experimentación animal deben describir la estrategia experimental, incluyendo la justificación de la elección del sexo de los animales utilizados. Las autoridades competentes y los comités de ética animal valoran que se empleen ambos sexos, salvo justificación científica clara.

Por otro lado, las principales revistas científicas y agencias

financiadoras, como el *European Research Council*, el NIH, así como la Agencia Española de Investigación (AEI), exigen que los estudios con animales incluyan ambos sexos o justifiquen explícitamente la elección de uno solo. Además, indican que los resultados se deben analizar y reportar diferenciando por sexo, en línea con las directrices ARRIVE (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*). Las normas ARRIVE consisten en una serie de directrices de información de forma clara, completa y transparente sobre experimentos con animales cuyo objetivo es mejorar la calidad y fiabilidad de la investigación con animales, así como su reproducibilidad, lo que repercute en la maximización de la generación del conocimiento científico mientras se minimiza el sufrimiento animal. Estas normas exigen la justificación de las variables a estudiar, el cálculo estadístico del tamaño de muestra, así como el análisis correcto de los resultados utilizando los tests estadísticos apropiados. También exige el desglose de varios aspectos relacionados con los animales, tales como la especie, cepa, sexo, edad, peso, origen, estado de salud y si han sido sometidos a modificaciones genéticas o tratamientos previos.

En conclusión, el marco regulatorio de la investigación biomédica recoge la importancia de contemplar el sexo como variable fundamental tanto en humanos como en modelos animales. La legislación, tanto internacional como española, así como las recomendaciones de buenas prácticas, exigen la inclusión y el análisis diferenciado por sexo, salvo justificación debidamente motivada. Estas medidas buscan garantizar la validez científica, la equidad y la aplicabilidad de los resultados, contribuyendo a una investigación más inclusiva y representativa.