

Introducción

Muchas investigaciones clínicas se han realizado casi exclusivamente en hombres y la subrepresentación de mujeres podría originar datos con sesgo e implicaciones para la salud humana (Barattini et al., 2023), como se evidencia en el caso de los opioides, que se prescriben más a mujeres que a hombres a pesar de que los estudios se realizaron principalmente en hombres (Joel & McCarthy, 2017). Los investigadores argumentan los posibles riesgos durante la lactancia, el embarazo y, en general, durante la edad reproductiva como justificación para la exclusión de mujeres en estudios clínicos (CIOMS, 2016). Sin embargo, estos argumentos válidos para estudios clínicos en humanos no justifican la exclusión de hembras en investigaciones con modelos animales.

Para la exclusión de mujeres en estudios clínicos, se justifica el riesgo en la lactancia, el embarazo y en general durante la edad reproductiva (CIOMS, 2016). Sin embargo, debido a las diferencias anatómicas y fisiológicas evidentes, estos argumentos válidos para estudios clínicos en humanos, no justifican la exclusión de hembras en investigaciones con modelos animales.

Solo recientemente se ha señalado la relevancia de la existencia de las diferencias entre sexos (dimorfismo sexual) en ratas (Becker & Koob, 2016), fenómeno que está sometido a procesos de selección y evolución (Gamble & Zarkower, 2012). Actualmente, algunos estudios ya reconocen la propensión diferencial entre los sexos a diferentes padecimientos, aunque este campo de estudio aún presenta resultados contradictorios.

Diferencias y semejanzas sexuales en ratas y otros animales

El sexo se determina mediante diversos mecanismos que varían según las especies, como la influencia del ácido ribonucleico (ARN) (Vedanayagam, 2025) o la temperatura durante el desarrollo (en reptiles) Rivera-Rincón et al., 2024) que se conoce como sexo determinado ambientalmente (ESD por sus siglas en inglés). En mamíferos, que es el ejemplo más común, el sexo lo determina la presencia de cromosomas sexuales (XX hembra y XY macho), mientras que en

algunos insectos, la determinación es más compleja. Puede ser un esquema como en los mamíferos, pero también XX (hembra) X (macho) entre otras formas. En cualquier caso, estas diferencias cromosómicas hacen diferentes a los sexos morfológica y fisiológicamente lo que se conoce como dimorfismo sexual.

Se han reportado evidencias contradictorias sobre los efectos farmacológicos y respuestas conductuales dependientes del sexo en animales, lo que ejemplifica que los dimorfismos sexuales, aunque presentes, no se manifiestan en todos los fenómenos o casos. Existen estudios (Fournier et al., 2023) que demuestran la ausencia de diferencias entre ratas macho y hembra respecto a la abstinencia a opioides, las recaídas y las recompensas, así como a la autoadministración de cocaína (Murphy et al., 2023), de oxicodona o cannabinoides (Manke et al., 2023).

En contraste, Manke et al. (2023) señalan que las hembras muestran una respuesta más fuerte a los efectos gratificantes de la cocaína, mientras que presentan menor aversión al sabor inducida por la 3,4-metilendioxirovalerona (MVPD) en comparación con los machos. Por otra parte, el alcohol tiene efectos diferenciales según el sexo y la dulaglutida muestra una mayor eficacia para reducir el consumo de alcohol en machos que en hembras (Aranäs et al., 2023).

En cuanto a la susceptibilidad a enfermedades y diferencias neurobiológicas entre sexos, se ha reportado que las hembras son más susceptibles a desórdenes anímicos (Tanelien et al., 2023) y osteoporosis (Cheng et al., 2022; Fan et al., 2023), pero presentan una menor propensión a daño cerebral traumático (Minchew et al., 2022).

McElroy et al. (2023) mostraron diferencias en la autoadministración en consumo de etanol inducido por el estrés entre sexos, tanto en ratas como en humanos, debido a que, de acuerdo con Zhou et al. (2023) las mujeres son más sensibles a los estresores y tienen niveles más altos de estrés.

Además, las ratas hembra responden más activamente de manera motora en condiciones ansiogénicas (Shanazz et al.,

Investigación en salud ¿sexo inclusiva o no sexo inclusiva?

Luis Mauricio Rodríguez Salazar¹ y Blanca Estela Gutiérrez Barba²

1. Centro de Investigaciones Económicas, Administrativas y Sociales, Instituto Politécnico Nacional (IPN).
2. Centro Interdisciplinario de Investigaciones y Estudios sobre Medio Ambiente y Desarrollo, IPN. CDMX, México.

Contacto: bgutierrezb@ipn.mx

Resumen. Muchas investigaciones clínicas se han realizado casi exclusivamente en hombres y la sub-representación de mujeres podría generar tanto datos sesgados como implicaciones negativas para la salud humana. Se argumentan los posibles riesgos durante la lactancia, el embarazo y, en general, durante la edad reproductiva como justificación para la exclusión de mujeres en estudios clínicos. Pasando de los estudios con personas a estudios en animales y a nivel celular, no hay una razón científica válida que justifique que la investigación preclínica en modelos animales o líneas celulares no tome en cuenta las diferencias sexuales. Solo recientemente se ha señalado la relevancia de las diferencias sexuales (dimorfismo sexual) en ratas documentando diferencias de propensión al dolor crónico, estados anímicos, estrés, osteoporosis, resistencia al castigo, así como variaciones cíclicas en hembras de mamíferos que no presentan los machos. Sin embargo, otros estudios muestran que no hay diferencias entre machos y hembras respecto a la respuesta a drogas. Estos resultados justifican la inclusión del sexo como variable en estudios en salud tanto en humanos, animales y a nivel celular, lo cual no solo entraña incluir hombres y mujeres o machos y hembras en las investigaciones, sino tomar en cuenta genes, hormonas, ambiente y comportamiento para el planteamiento metodológico, el análisis y las conclusiones.

Palabras clave. Dimorfismo sexual, equidad de género, ciencia médica

Abstract. Many clinical trials have been conducted almost exclusively in men, and the underrepresentation of women could generate both biased data and negative implications for human health. Researchers argue that potential risks during lactation, pregnancy, and, in general, during reproductive age are justifications for excluding women from clinical trials. Moving from human studies to animal and cellular studies, there is no valid scientific reason to justify preclinical research in animal models or cell lines ignoring sex differences. Only recently the differences among sexes (sexual dimorphism) in rats have been highlighted, documenting differences in susceptibility to chronic pain, mood, stress, osteoporosis, resistance to punishment, as well as cyclical variations in female mammals that are not present in males. However, other studies show no differences between males and females in response to drugs. These results justify the inclusion of sex as a variable in health studies on humans, animals, and at the cellular level. This not only entails including men and women or males and females in research, but also taking into account genes, hormones, environment, and behavior for the methodological approach, analysis, and conclusions.

Keywords. Sexual Dimorphism, Gender Equity, Medical Science



Figura1. Investigadores e investigadoras en formación. Foto tomada del acervo del Laboratorio 4, de la Unidad de Investigación Multidisciplinaria, FES-Cuautitlán, UNAM con autorización de Misael Rubén Oliver González



Figura 2. Investigadoras e investigadores en discusiones metodológicas. Foto tomada del acervo del Laboratorio 4, de la Unidad de Investigación Multidisciplinaria, FES-Cuautitlán, UNAM con autorización de Misael Rubén Oliver González

2022) son más resistentes al castigo en condiciones de riesgo, tienen una mayor tendencia a buscar la autoadministración de drogas y muestran una menor sensibilidad psicomotora (Murphy et al., 2023). También se sabe que las ratas macho, tanto con traumatismo craneal como sin él tienen un desempeño menos preciso que las hembras, exhibiendo déficits de atención cognitiva en tareas operantes (Kutash et al., 2023).

Adicionalmente, una diferencia importante entre sexos es que las hembras de mamíferos (en este caso, ratas y seres humanos) presentan variaciones hormonales cíclicas ausentes en los machos, que tienen influencia farmacológica; por ejemplo, las ratas hembra durante la fase folicular presentan mayores efectos de la cocaína que en la fase lútea (Zakariaeiz & Potenza, 2018). Dicho de otra manera, estos efectos dimórficos, en gran medida se deben a la presencia diferencial de hormonas sexuales (estradiol y testosterona) entre sexos y que en las hembras además tienen variación cíclica (ciclo estral en mamíferos, ciclo menstrual en mujeres).

La formación de investigadoras e investigadores en salud, deben tener presente las diferencias entre los sexos a

fin de hacer más asertivos los estudios (figuras 1 y 2).

Epílogo

A pesar de que existen trabajos que documentan la ausencia de diferencias entre sexos, el sexo es una variable y conviene tomarla en cuenta. Considerar el sexo como variable no solo significa incluir machos y hembras, sino que implica tomar en cuenta genes, hormonas, ambiente y comportamiento en el planteamiento metodológico, el análisis y las conclusiones.

Agradecimientos

Este artículo se deriva del proyecto SIP20241419 “las cuestiones de género en las organizaciones” y del proyecto SECTEI 3234c24 “Efectos de los analgésicos no opioides en la salud y el ambiente”

Referencias

Aranäs, C., Edvardsson, C.E., Shevchouk, O.T., Zhang, Q., Witley, S., Sköldheden, S.B., Zentveld, L., Vallöf, D., Tufvesson-Alm, M. & Jerlhag, E. (2023). Semaglutide reduces alcohol intake and relapse-like drinking in male and female rats. *eBioMedicine* 93: 104642.

<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104642>

Barattini, A. E., Montanari, C., Edwards, K.N., Edwards, S., Gilpin, N.W. & Pahng, A.R. (2023). Chronic inflammatory pain promotes place preference for fentanyl in male rats but does not change fentanyl self-administration in male and female rats. *Neuropharmacology* 231:109512. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109512>

Becker, J.B. & Koob, G. F. (2016). Sex difference in Animal Models: Focus on Addiction. *Pharmacological Reviews* 68: 242-263, <http://dx.doi.org/10.1124/pr.115.011163>

Cheng, C.H., Chen, L.R. & Chen, K.H., 2022. Osteoporosis due to hormone imbalance: an overview of the effects of estrogen deficiency and glucocorticoid overuse on bone turnover. *Int. J. Mol. Sci.* 23. <https://doi.org/10.3390/ijms23031376>

CIOMS-Council for International Organization of Medical Science (2016). *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans*, Geneve

Fan, J., Dalong, Z., Jiang, Y., Yu, L., Han, B. & Qian, Z. (2023). The effects of PPAR γ inhibitor on bones and bone marrow fat in aged glucocorticoid-treated female rats. *Experimental gerontology* 181: 112281. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112281>

Fournier, A. F., Barba-Vila, O. & Le Moine, C. (2023) Male and female rats show opiate withdrawal-induced place aversion and extinction in a Y-maze paradigm, *Behavioural Brain Research* 437: 114122, <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.114122>

Gamble, T., & Zarkower, D. (2012). Sex Determination. *Current Biology* 22(8): R257-R262, <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.02.054>

Joel, D. & McCarthy, M.M. 2017. Incorporating Sex As a Biological Variable in Neuropsychiatric Research: Where Are We Now and Where Should We Be? *Neuropsychopharmacology* 42: 379-385. doi:10.1038/npp.2016.79

Kutash, L.A., Moschonas, E.H., O'Neil, D.A., Craine, T.J., Iouchmanov, A. L., Sunleaf, C.R., Nicholas, M.A., Grobengieser, K. O., Patel, A. K., Toader, M., Ranellone, T.S., Rennelfeldt, P.L., Cheng, J.P., Race, N.S., Kline, A.E., & Bondi, C.O. (2023). Sustained attention performance deficits in the three-choice serial reaction time task in male and female rats after experimental brain trauma. *Brain research* 1808: 148336, <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148336>

Manke, H. N., Nunn, S.S., Jones, R.A., Rice, K.C. & Riley, A. L. (2023). Male and female C57BL/6 mice display drug-induced aversion and reward in the combined conditioned taste avoidance/conditioned place preference procedure. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 222:173562, <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2023.173562>

McElroy, B.D., Li, C., McCloskey, N.S., & Kirby, L. G. 2023. Sex differences in ethanol consumption and drinking despite negative consequences following adolescent social isolation stress in male and female rats. *Physiology and Behavior* 271:114322. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2023.114322>

Murphy, Z. D., Mulugeta, R., Tran, A. & Ferguson, S.M. (2023). DREADD activation of the lateral orbitofrontal increases cocaine-taking and cocaine-seeking in male and female rats during intermittent access self-administration under risky conditions.

Addiction Neuroscience 8:100122,
<https://doi.org/10.1016/j.addicn.2023.100122>

Rivera-Rincón, N., Altindag, U.H., Amin, R., Graze, R.M., Appeal, A.G. & Stevison, L.S. 2024. Journal of Insect Physiology 153: 104616.
<https://doi.org/10.1016/j.jinsphys.2024.104616>

Shanazz, K., Dixon-Melvin, R., Nalloor, R., Thumar, R. & Vazdarjanova, A.I. (2022). Sex Differences In Avoidance Extinction After Contextual Fear Conditioning: Anxiogenic Behavior In Female Rats. Neuroscience 497: 146-156.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.06.031>

Tanelian, A., Nankova, B., Hu, F., & Sabban, E. (2023). Microbiome as a Potential Mediator of Susceptibility or Resilience to Traumatic Stress in Male and Female Rats. Biological Psychiatry, May 1, 93:195-S296. DOI: 10.1016/j.ynstr.2022.100461

Vedanayagam, J. (2025). Small RNA-mediated suppression of sex chromosome meiotic conflicts during *Drosophila* male gametogenesis. Biochemical Society Transactions, 53: 281–291.
<https://doi.org/10.1042/BST20240344>

Zakariaeiz, Y. & Potenza, M.N. (2018). Gender-related differences in addiction: A review of human studies. Current Opinion of Behavioral Sciences 23:

171-175.
<https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.08.004>

Zheng, C., Wei, L., Liu, B., Li, X., Gong, H. & Wang, Z. (2023). Dorsal BNST DRD2+ neurons mediate sex-specific anxiety-like behavior induced by chronic social isolation. Cell Reports 42:112799,
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112799>

Zhou, S.-F., Li, Z.-J., Zhao, T.-S., Liu, Y., Li, C.Q., Cui, Y.-H. & Li, F. (2023). Female rats prefer to forage food from males, an effect that is not influenced by stress. Behavioural Brain Research 452: 114597,
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114597>