

Giri, Leandro ; Blach, Federico Bernabé

De ratones y ratonas : un sesgo metodológico peligroso

Tecnología & Sociedad, N° 6, 2017

Revista del Centro de Estudios sobre Ingeniería y Sociedad

Facultad de Ingeniería y Ciencias Agrarias

Este documento está disponible en la Biblioteca Digital de la Universidad Católica Argentina, repositorio institucional desarrollado por la Biblioteca Central "San Benito Abad". Su objetivo es difundir y preservar la producción intelectual de la Institución.

La Biblioteca posee la autorización del autor para su divulgación en línea.

Cómo citar el documento:

Giri L, Blach . De ratones y ratonas : un sesgo metodológico peligroso [en línea]. Tecnología & Sociedad. 2017;6.

Disponible en:

<http://bibliotecadigital.uca.edu.ar/repositorio/revistas/de-ratones-ratonas-sesgo-metodologico.pdf> [Fecha de consulta:]



De ratones y ratonas: un sesgo metodológico peligroso

Leandro Giri¹ y Federico Bernabé Blach²

RESUMEN

En este trabajo se analiza un sesgo metodológico en la investigación en ciencias de la vida sobre la selección de especímenes para modelado a partir de animales. Se trata de un sesgo sexual ubicuo, y consiste en el uso abrumadoramente mayoritario de especímenes macho para modelar seres humanos, tanto hombres como mujeres. Analizamos el motivo de este sesgo y relevamos en la literatura una serie de problemas sociales y tecnológicos derivados del uso de conocimiento científico inválido obtenido a partir de investigaciones efectuadas mediante la práctica sesgada. Finalmente utilizamos el marco teórico del Principio de Precaución para justificar una serie de sugerencias prescriptivas que podrían disminuir sensiblemente los problemas surgidos como consecuencia del sesgo en cuestión.

PALABRAS CLAVE

Modelos animales, sesgo metodológico, farmacología, Principio de Precaución, hipótesis organizacional-activacional.

¹ Ingeniero químico (Universidad Tecnológica Nacional, Facultad Regional Buenos Aires), doctorando en Epistemología e Historia de la Ciencia (Universidad Nacional de Tres de Febrero), becario doctoral CONICET en la Sociedad Argentina de Análisis Filosófico. Profesor de Conocimiento Científico y Metodología de la Investigación (Universidad Nacional Arturo Jauretche) y de Introducción a la Ingeniería (Universidad Católica Argentina). Contacto: leandrogiri@gmail.com

² Filósofo y Magíster en Filosofía (Universidad de Granada, España), doctorando en Epistemología e Historia de la Ciencia (Universidad Nacional de Tres de Febrero), becario doctoral CONICET en la Universidad Nacional de Quilmes. Profesor de Conocimiento Científico y Metodología de la Investigación (Universidad Nacional Arturo Jauretche).

ABSTRACT

In this work it will be analyzed a methodological bias in research in life sciences over the selection of specimens for animal modelling. It is an ubiquitous sexual bias, which consists in the overwhelming use of a majority of male specimens for modeling human beings, both men and women. We will analyze the motivation of such bias and will search in literature a number of social and technological problems derived from the use of invalid scientific knowledge obtained from the biased practice. Finally, we will use the theoretical framework of the Precaution Principle to justify a set of prescriptive suggestions which could diminish noticeably the issues arised as a consequence of such a bias.

KEYWORDS

Animal models, methodological bias, pharmacology, Precaution Principle, Organizational-Activational hypothesis.

1. INTRODUCCIÓN

En este trabajo vamos a explorar una serie de tópicos relacionados con la investigación con animales en ciencias de la vida. Más específicamente, nos ocuparemos del uso de modelos animales para una posterior extrapolación en humanos, sobre todo en las áreas de toxicología y farmacología. Esta práctica ha sido habitual a lo largo de la historia de la ciencia, y más allá de las quejas que distintas organizaciones ambientalistas han presentado sobre la crueldad de la experimentación con animales³, no parece haber dudas dentro de la comunidad científica acerca de su conveniencia, al menos cuando se piensa que la alternativa es la experimentación directa sobre seres humanos. Si bien, por un lado, las técnicas de modelado computacional y simulación se hallan en un estadio avanzado (y continúan progresando), las pruebas empíricas siguen siendo insustituibles, y el uso de modelos animales parece un prudente paso previo a la experimentación en humanos. La filósofa Kristin Shrader-Frechette (2014) defiende el uso de modelos

³ Cabe aclarar que no sólo las organizaciones ambientalistas sino también grupos dentro de la comunidad científica han atendido esta cuestión. Iniciativas que apuntan a minimizar el sufrimiento animal como la Regla de las 3 R (Reemplazar, Reducir, Refinar, ver Pardo Caballos, 2005) son estándares dentro de la ética de la experimentación animal.

animales desde un punto de vista epistémico (científicamente fructífero) y también moral, y, a pesar de algunos planteos aislados en contrario, en las ciencias de la vida no resulta controversial la mencionada práctica, la cual, a su vez, se halla alimentada por una industria que gira alrededor de la cría y manutención de ciertos organismos (especialmente, pero no únicamente, roedores) que se utilizan con fines de experimentación.

Por otro lado, resulta cierto que el uso de modelos animales, sustentado en ciertas homologías particulares (de orden genético, fisiológico e incluso comportamental) entre animales particulares y los humanos, ha sido exitoso para la obtención de conocimiento y ulteriores aplicaciones tecnológicas, y, por ende, puede decirse que el conocimiento obtenido con este tipo de modelos ha sido, en general, validado.

Como afirma la filósofa de la biología Evelyn Fox Keller

... A diferencia de los modelos mecánicos y matemáticos (y este puede ser el punto crucial), los organismos modelos son ejemplares o modelos naturales, no contruidos artefactualmente, sino seleccionados del taller propio de la naturaleza (2002: 51, trad. propia).

Esta idea rescata una noción intuitiva: los modelos animales poseen una ventaja adicional frente a los modelos artificiales, simplemente por ser eso: animales, es decir, seres vivos. Nina Atanasova (2015) afirma que, incluso en las neurociencias, donde el uso de modelos animales resulta controvertido por la sobresimplificación de los mismos a la hora de exponer dimensiones cognitivas de los seres humanos, si se los trata correctamente pueden aportar valiosos conocimientos en el área (evitando, al mismo tiempo, los problemas éticos derivados de realizar experimentos análogos en personas).

Hasta aquí, si bien está claro que existe alguna dimensión moralmente compleja con la utilización de animales para la experimentación (dimensión con la cual, por cierto, no lidiaremos en este trabajo), no parece haber nada controversial en el orden de lo epistémico en la práctica del modelado con animales, es decir, nada que lleve a desconfiar del conocimiento que se obtiene a partir de ella (con la posible excepción de las neurociencias, donde, insistimos, aceptaremos la versión de su utilidad cognitiva según la propuesta de Atanasova, 2015, aunque nuestro foco no será en esta subdisciplina de las ciencias de la vida).

Sin embargo, el trabajo de Wizemann y Pardue (2001) para la Academia Nacional de Ciencias de EE. UU., advirtió de un llamativo sesgo metodo-

lógico en la práctica de investigación que nos ocupa. Según las autoras, la abrumadora mayoría de los estudios realizados a partir de modelos animales utilizan especímenes de sexo masculino. Los trabajos relevados y analizados por Wizemann y Pardue, publicados en las principales revistas científicas específicas del área, parten necesariamente de la base de que, para las variables relevantes propias de cada estudio, no habría diferencias significativas entre machos y hembras, y, de hecho, se advierte de muchos trabajos que ni siquiera especifican el sexo de los especímenes utilizados. La tendencia advertida por las autoras es confirmada por los estudios posteriores acerca de literatura científica específica por parte de Wald y Wu (2010), McCarthy y Arnold (2011), McCarthy *et al.* (2012) y la actualización de la propia Dra. Theresa Wizemann (2012), donde se muestra para la enorme mayoría de los artículos basados en modelos animales el uso de especímenes machos o la omisión de la variable sexual en la descripción de los mismos (la cual presumiblemente oculta el mencionado sesgo hacia el uso de machos, más adelante justificaremos el por qué de esta presunción). Este trabajo se ocupará de analizar los motivos y consecuencias de esta tendencia, tanto en términos epistemológicos como tecnológicos y sociales.

En la primera sección, analizaremos algunos trabajos relevantes respecto al sesgo de género en los modelos animales. En la segunda, sección exploraremos los motivos de este según aparecen en la literatura. En la tercera sección, examinaremos algunas consecuencias tecnológicas registradas del sesgo, en el área de la toxicología y la farmacología. En la cuarta sección, realizaremos algunas sugerencias normativas para prevenir esas consecuencias, basadas en el Principio de Precaución. Finalmente, presentaremos las conclusiones a modo de cierre.

2. EL SESGO DE GÉNERO EN EL MODELADO

Las teorías científicas más aceptadas en el área de la biología respecto a la diferenciación sexual sostienen que machos y hembras poseen diferencias sustanciales que van más allá de sus aparatos reproductivos. Estas diferencias son de varios órdenes: comportamentales, bioquímicas, genéticas, físicas y fisiológicas. Si bien la naturaleza, los alcances y límites de las diferencias entre machos y hembras han sido objeto de interés intelectual desde la antigüedad, en la segunda mitad del siglo XX, se forja una forma de aproximación al fenómeno de la división sexual que va más allá de ubicar a las diferencias sexuales como resultado de la reproducción sexual. La primera expresión articulada de este programa se encuentra en el

artículo de 1959 de Phoenix *et al.* “*Organizing Action of...*”, artículo que dio origen a la llamada “hipótesis Organizacional Activacional”. Tras medio siglo de desarrollo, la hipótesis Organizacional Activacional (en adelante OA) del año 59 se convirtió en el eje de la investigación en torno a la diferenciación sexual. El sexo tiene tres ejes o dimensiones, la genética o cromosómica, la gonadal y la conductual o neuropsíquica. La carga cromosómica determina el desarrollo de las gónadas, las cuales son las responsables de la carga hormonal que organiza o programa ciertas estructuras neurofisiológicas durante el período pre y perinatal. Estas estructuras, a su vez, constituyen el sustrato del dimorfismo conductual. Uno de los resultados más atractivos de la propuesta Organizacional es que genera una heurística clara para estudiar el dimorfismo sexual: si el rasgo *x* es dimórfico, entonces debe buscarse su explicación causal en mecanismos hormonales y también en ciertas estructuras neurofisiológicas. Además, son las mismas hormonas las que explican la programación del dimorfismo, como su manifestación o activación en la vida adulta. Por último, pero no menos importante, la OA supone la complejización de la división sexual al suponer que los rasgos dimórficos no necesariamente responden a un *continuum*, sino a un “esquema mosaico”, en el que es esperable cierto grado de variabilidad individual y solapamientos de los rasgos típicamente masculinos o típicamente femeninos.

Si bien la OA constituye la teoría estándar sobre el dimorfismo sexual *conductual*, ha propiciado el desarrollo de un programa de investigación sobre el dimorfismo sexual en general, con particular énfasis en las diferencias del sistema nervioso. Como señalan McCarthy *et al.* (2012), la comunidad científica posee acuerdos generales en torno a la existencia de diferencias sexuales neuroanatómicas generales, neuroanatómicas particulares, neuroquímicas, de la neurogénesis, de la sensibilidad hormonal de los neuroreceptores, etc. En este contexto de acuerdo general⁴ resulta particularmente llamativa la existencia de un pronunciado sesgo sexual en el diseño de los modelos animales como el que presentamos en la introducción de este trabajo. Beery y Zucker (2011) presentan un muy completo trabajo que constituye uno de los más importantes entre los que hemos nombrado en la sección anterior, dedicados a analizar una cantidad de *papers* de revistas *mainstream* en el área de ciencias de

⁴ La última década ha supuesto la revisión de algunos aspectos de la teoría. Arnold (2009) sostiene que la OA constituye el eje fundamental de la diferenciación sexual, pero que hay componentes genéticos no mediados por los efectos organizacionales que deben ser tenidos en cuenta. Asimismo, se han puesto en duda el alcance y los presupuestos conceptuales de la OA por parte de Joel (2015).

la vida aparecidos durante la primera década de este siglo, para encontrar que el sesgo que nos ocupa es cuantitativamente consistente en las áreas de biología general, inmunología, neurociencias, fisiología, farmacología, reproducción, endocrinología, fisiología del comportamiento, conducta y zoología (no así en biología reproductiva, donde el sesgo es inverso, por motivos evidentes). En farmacología, subdominio que abordaremos con más detalle, por ejemplo, por cada artículo que utiliza explícitamente hembras hay 5 artículos que utilizan machos. Por otro lado, en inmunología, el 60 % de los artículos que utilizan modelos animales no informan su sexo.

Está claro que no es lo mismo utilizar exclusivamente animales macho que no informar el sexo de los animales, aunque podemos decir que en ambos casos la práctica se sustenta en la hipótesis (implícita dentro de los artículos analizados) de que no hay diferencias epistémicas en el conocimiento obtenido sobre animales machos y hembras. Es decir, el supuesto que da sustento a la práctica es que no es una variable relevante el sexo del modelo animal en cada una de las temáticas tratadas en los cientos de artículos que sostienen la tendencia sesgada en cuestión. Algo que parece poco plausible dados los supuestos teóricos sobre la diferenciación sexual que sostiene el *mainstream* de la biología, que ya hemos mencionado.

3. LAS CAUSAS DEL SESGO

En la sección anterior vimos que el sesgo en la elección del sexo de los modelos animales se sustenta en una idea (poco plausible dado el estado del conocimiento actual en biología) de que da igual usar animales macho o hembra en la investigación, dado que el conocimiento extrapolable de estos modelos resulta válido tanto para dar cuenta de las características genéticas, fisiológicas, etc. de humanos hombres como mujeres. Pero el sesgo se da solo hacia animales macho, y no hacia las hembras. Cabe preguntarse entonces qué motiva esa elección.

Según Wald y Wu (2010) una de las razones más ubicuas en las argumentaciones de los científicos del área es la cuestión económica: por ejemplo, en el caso de los ratones wistar (una especie canónica en las áreas de neurobiología y endocrinología del comportamiento, pero también en toxicología y farmacología, junto a los perros) los machos son notablemente más baratos que las hembras. Además, y esto también agrega componen-

tes argumentales de orden metodológico, las hembras son más complicadas de utilizar, dado que para generar homogeneidad de resultados se hace necesario un tedioso (y a veces inefectivo) proceso de sincronización de los ciclos menstruales de los especímenes de muestra, lo que hace a su vez menester el aumento del número de individuos experimentales (lo cual, obviamente, aumenta el costo aún más). El aumento del grupo muestral promedio para utilizar hembras se calcula en 4 veces el necesario si se utilizan exclusivamente machos.

Zuk (2002) y McCarthy *et al.* (2012) se animan a una hipótesis más osada, pues aducen motivos de orden ideológico para el sesgo:

El paradigma en ciencia ha sido ver al macho de una especie, incluyendo a los humanos, como la norma, y a las hembras o mujeres como variaciones, casos especiales, excepciones a la regla (Zuk, 2002: 29, trad. propia).

Esta hipótesis puede sustentarse al pensar que el peso de los motivos de orden económico nombrados anteriormente parece ser importante, aunque el costo de los animales en algunas ramas de estudio, por ejemplo, en farmacología, realizada por parte de poderosas empresas multinacionales, parece ser desdeñable frente a otros costos. Por ejemplo, frente al costo comercial y derivado de los litigios judiciales de realizar algún desarrollo farmacológico, que, por basarse en conocimiento científico sesgado, posea consecuencias adversas a la salud.

Por otra parte, la idea de que la mujer constituye una desviación respecto al hombre, el cual sería el organismo representativo de su especie, puede remotarse a la antigüedad. Podemos pensar en una interpretación literal de la creación de Eva a partir de la costilla de Adán en el Génesis como un ejemplo de esto. Thomas Laqueur (1994) rastrea esta idea hasta la Grecia clásica, aunque según este autor la mujer habría ganado su puesto como ser representativo (de la mitad) de una especie a partir de la modernidad. Si Zuk está en lo cierto, al menos dentro de la comunidad de científicos del área de las ciencias de la vida, el concepto que estaría prevaleciendo sería el primitivo, y dada la importancia en la cultura del área académica que estamos analizando, quizás la tesis de Laqueur merezca ser al menos matizada.

Atendiendo a todos estos motivos, parece razonable pensar que los trabajos que omiten intencionalmente la explicitación del sexo de los especímenes utilizados para el modelado en realidad enmascaren el uso intencional de animales macho.

4. CONSECUENCIAS DEL SESGO SEXUAL EN LOS MODELOS ANIMALES: UN PROBLEMA CIENTÍFICO Y TECNOLÓGICO (Y SOCIAL)

¿Existe peligro en la extrapolación de información toxicológica desde modelos animales a humanos? Por supuesto que sí, y efectivamente ha sido reconocido en esa área disciplinar desde hace tiempo. Por ello, precautoriamente, se utilizan factores de seguridad para fijar los límites toxicológicos a partir de ensayos con animales. Daniel Steel (2015) realiza un *racconto* histórico de la fluctuación en los valores de esos factores de seguridad a lo largo del siglo XX. Trabajos clásicos como el de Calabrese (1985) sitúan para extrapolaciones toxicológicas a partir de ratones un factor promedio de 10, el cual permitiría compensar la incertidumbre debida a las desviaciones varias en la fisiología de los especímenes y también de los humanos. Las desviaciones entre los seres humanos se deben a múltiples factores: entre ellos son explicitados la situación alimentaria, la raza, la edad, y, por supuesto, también el sexo, entre otros.

La aceptación de la respuesta diferencial a determinadas sustancias que poseen machos y hembras (tanto animales como humanos) está científicamente reconocida, y bien podría ser el caso que el factor de seguridad con el que se trabaja en toxicología y farmacología sea lo suficientemente elevado como para que la variable sexual, junto a todas las otras variables, deje de ser relevante. Es decir, si la dosis letal de una sustancia determinada para un roedor es de “x”, para una persona se la calculará precautoriamente como “Fx”, donde F será el factor de seguridad. Si la legislación de un país tomase como dosis máxima permitida de una sustancia al número “Fx”, siendo “Fx” un límite superior tal que protege a las personas más vulnerables, también lo hará con las menos vulnerables, independientemente de su sexo, edad, raza, etc. Cabe preguntarse, por supuesto, si acaso “x” variaría en el caso de ser obtenido a partir de roedores macho o hembra, aunque por supuesto, si el factor de seguridad fuese lo suficientemente alto como para compensar la fluctuación potencial, no tendríamos mayores inconvenientes a la hora de fijar los límites normativos.

Aún así, las agencias regulatorias gubernamentales sí han tenido en cuenta la potencial fluctuación en la determinación de valores toxicológicos a partir de modelos animales (el método por excelencia para ello). Por ejemplo, la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE. UU. afirma en su guía de preceptos toxicológicos para la industria alimenticia (conocido como el *Redbook*) que, al utilizar modelos animales:

Un igual número de machos y hembras de cada especie y cepa debe ser utilizado para el estudio. En general para estudios de toxicidad subcrónica, los grupos experimental y de control deberían tener, al menos, 20 roedores por sexo por grupo o, al menos, cuatro perros por sexo por grupo (2000: 25, trad. propia).

El caso de nuestra Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) no es excepcional, ya que, por ejemplo, en su disposición 6677/2010, si bien no establece la obligatoriedad de utilizar igual cantidad de especímenes de ambos sexos, sí obliga a informar el sexo de los animales utilizados, lo cual también implica la necesidad de justificar el porqué del número de especímenes de cada sexo utilizado en cada grupo muestral.

Dadas estas regulaciones (que existen desde hace tiempo), no debería haber inconvenientes en los estudios toxicológicos, al menos en lo que respecta a las diferencias en la metabolización de sustancias entre sujetos de distinto sexo. Pero, ciertamente, sí los ha habido.

Un informe de la *Government Accounting Office* (GAO) de EE. UU. (2001) informa que diez drogas tuvieron que ser retiradas del mercado durante fines de la década de los noventa, de las cuales siete de ellas presentan un elemento en común.

Los supresores de apetito Pondimin y Redux han mostrado evidencias de daño cardíaco agudo, y daños crónicos en riñones y pulmones, y a pesar del retiro del mercado hace más de 15 años, aún prosperan las demandas judiciales alrededor de estas drogas⁵.

Los antihistamínicos Seldane e Hismanal producen serios riesgos cardiovasculares, y se han reportado incluso muertes cuya causa se rastrea a los principios activos de ambas drogas⁶.

El bloqueador de calcio Posicor de la poderosa multinacional farmacéutica Roche, utilizado para tratamientos cardiovasculares resultó poseer peligrosas interacciones medicamentosas con más de 25 drogas⁷.

⁵ <http://www.walb.com/story/35198223/2017-fen-phen-update-pondimin-and-redux-claims-are-still-being-filed-and-paid>

⁶ <http://www.nytimes.com/1997/01/17/opinion/the-hazards-of-seldane.html>

⁷ <http://www.elmundo.es/salud/298/11N0124.html>

El medicamento contra la diabetes Rezulin es sospechado de haber causado (sólo en EE. UU.) unas 391 muertes por daños hepáticos⁸.

Las drogas para la protección del tracto gastrointestinal Propulsid y Lotronex también resultaron peligrosas y tuvieron que ser retiradas del mercado en EE. UU. El Lotronex (de GlaxoSmithKline) causó que 70 pacientes tuvieran graves complicaciones con su colon, requiriendo en algunos casos cirugías, mientras cinco perdieron la vida, plausiblemente por los efectos de la droga⁹. El Propulsid, por su parte, ha dado señales de producir severas anomalías cardíacas¹⁰.

¿Qué tienen, entonces, estas siete drogas en común? Según la GAO, el inconveniente que todas presentaban era un riesgo mayor sobre consumidores mujeres que sobre varones. La neurocientífica de la Columbia University Rae Silver planteó que el motivo detrás del error que llevó a lanzar a estas peligrosas drogas al mercado fue el mismo: el sesgo en los estudios preclínicos a partir de modelos animales (Wald y Wu, 2010). Esto sugiere que a pesar de los factores de seguridad utilizados comunmente en el área para realizar las extrapolaciones a partir de modelos animales, las diferencias sexuales podrían ser tan importantes que el riesgo de daño no sería disuelto. Además, también queda claro que dado que el sesgo sexual está orientado hacia el uso de modelos animales macho, el grupo humano que está en mayor riesgo es el de las mujeres.

Por otra parte, es llamativo que a pesar de las regulaciones normativas por parte de los organismos administrativos estatales se den la clase de desastres farmacológicos que hemos descripto, que han causado varias muertes y millones de dólares en pérdidas para las compañías farmacéuticas involucradas. Y, finalmente, parece también bastante serio el hecho de que, a juzgar por las prácticas experimentales basadas en modelos animales que se publican en las principales revistas del área de las ciencias de la vida aún hoy, varios años después de la ocurrencia de los sucesos descritos, no hemos aprendido mucho de nuestros errores.

Es entonces plausible pensar, dada la evidencia disponible, que efectivamente existe un problema epistemológico en la práctica de investigación a partir de modelos animales derivado del sesgo sexual en la selección de especímenes, y

⁸ <http://www.latimes.com/nation/la-122001rezulin-story.html>

⁹ <http://www.nytimes.com/2001/01/30/health/fda-pulls-a-drug-and-patients-despair.html>

¹⁰ <http://www.rxlist.com/propulsid-drug.htm>

que esa práctica posee consecuencias graves a nivel de las aplicaciones tecnológicas derivadas de ella (ejemplificada en este caso con los fármacos comercializados en forma industrial desarrollados a partir de los datos obtenidos de las prácticas sesgadas), y todo esto, como es de esperarse, también desencadena peligrosas consecuencias a nivel social: importantes pérdidas económicas pero mucho peor aún: pérdidas de las vidas de muchos pacientes.

Cabe sin embargo preguntarse si este sesgo de género se repite en los estudios clínicos sobre humanos, que se realizan después de los estudios con modelos animales y previamente al lanzamiento de fármacos al mercado. Beery y Zucker (2011) informan, tras una extensa revisión de literatura científica, que desde 1949 hasta 1979 la mayoría de los informes sobre ensayos clínicos en humanos son aquellos que no se molestan en especificar el sexo de los pacientes y aquellos que utilizan pacientes de ambos sexos explícitamente. De allí en adelante, los informes sin especificar sexo de pacientes comienzan a desaparecer, dejando el predominio a los que utilizan ambos sexos, aunque sigue habiendo informes que utilizan solo un sexo (en mayor medida varones). De todas maneras, el estudio de Beery y Zucker sugiere que el sesgo en cuestión no es tan profundo en los ensayos clínicos en humanos, especialmente tras el Acta de Revitalización del *National Institute of Health* de 1993 que da la pauta de incluir explícitamente en dichos ensayos clínicos a mujeres y minorías étnicas.

No obstante, los ensayos clínicos en humanos suelen ser mucho menos amplios y exhaustivos que en animales, donde es mucho más fácil realizar intervenciones invasivas, poseer grupos muestrales altos y jugar con las dosis experimentales, entre otras cosas. Esto conlleva a que el sesgo de género en los animales siga siendo peligroso, a pesar de que los ensayos clínicos en humanos se hagan bajo los lineamientos del Acta de Revitalización. De hecho, los ejemplos de fármacos retirados del mercado por la FDA que hemos presentado han sido autorizados a *posteriori* del Acta, lo que indica que los ensayos en humanos, aun en el caso de estar libres del sesgo de género (y raza), no son necesariamente concluyentes.

5. UN POCO DE PRECAUCIÓN

Para estudiar posibilidades prescriptivas que eviten (o, al menos, minimicen) los problemas analizados en las secciones anteriores, utilizaremos la teoría precautoria, la cual está basada en una premisa jurídica medioambiental denominada “Principio de Precaución”.

Sin apelar al complejo marco teórico sobre el Principio de Precaución¹¹, hay ciertas cuestiones que se derivan de ella que pueden ser rescatadas desde un espíritu intuitivo. En pocas palabras, el Principio propone que no es necesario tener seguridad absoluta sobre el peligro potencial de una determinada acción para realizar lo necesario a fin de evitar sus consecuencias: basta con que exista algún grado consensuado de plausibilidad. Existen múltiples formulaciones para el Principio de Precaución, con distintos grados de severidad en su aplicación. Sin embargo, puede utilizarse una formulación formal que elucide la esencia de los elementos del Principio, a fin de poder presentar una versión que nos permita aprovecharla para el caso particular que nos ocupa: los estudios a partir de modelos animales.

El Principio de Precaución, en la formulación formalizada sugerida por Sandin (1999) aparece de este modo:

Si existe una amenaza (1) que es incierta (2) entonces tomar algún tipo de acción (3) es obligatorio (4) (1999: 890, trad. propia)

Para poder aplicarse a cada caso, debe instanciarse cada una de las partículas numeradas con valores concretos. Se supone que estas instanciaciones deberían surgir de debates democráticos amplios, pero aquí arriesgaremos una propuesta posible. Para el caso de los estudios toxicológicos y farmacológicos a partir de modelos animales, a fin de no incurrir en alguna propuesta demasiado controversial, podemos plantear algo como lo siguiente:

Para la dimensión de la amenaza (1) propondremos “algún daño grave a la salud debido al sesgo metodológico en los estudios toxicológicos basados en modelos animales”, ya que esa es la amenaza concreta a la sociedad que hemos detectado empíricamente. Para la dimensión de la certidumbre (2) “algún grado de plausibilidad científica”. La hipótesis de que el causal de los problemas detectados tiene que ver con el sesgo metodológico que venimos tratando es una hipótesis surgida desde científicos especialistas en el área de las ciencias de la vida, que han declarado sus opiniones fundamentadas en revistas académicas de alto prestigio (por ejemplo, el testimonio de Rae Silver relevado en la revista *Science*, una de las revistas científicas más importantes del mundo). En la dimensión de la acción (3) “una corrección en los protocolos de ensayo” parece menos drástico (y más factible de hacer) que prohibir el uso de modelos animales, algo que

¹¹ Ver Hanna y Rey en este número, y también Giri y Giuliano (2017).

sería por otra parte rechazable por las consecuencias adversas que podría tener, a nivel industrial y social. En cuanto a la dimensión de la obligatoriedad (4), dada la evidencia empírica de muertes plausiblemente causadas por errores derivados de esta práctica, la fijaremos como “mandatoria”. Entonces la premisa con la cual propondremos tratar esta situación bajo la racionalidad dictada por el Principio de Precaución puede redactarse para el caso:

“Si existe algún grado de plausibilidad científica de que ocurra algún daño grave a la salud debido al sesgo metodológico en los estudios toxicológicos basados en modelos animales, será mandatoria una corrección en los protocolos de ensayo”.

Los casos que hemos analizado sobre drogas retiradas del mercado por poseer un riesgo más elevado en mujeres que en hombres parece ofrecer evidencia suficiente para sostener la plausibilidad científica de la amenaza descrita. No parece muy arriesgado entonces sugerir qué corrección en los protocolos de ensayo con modelos animales podría proponerse a fin de mejorar los resultados obtenidos: utilizar animales macho para modelar humanos hombres y animales hembra para modelar mujeres humanas. Los motivos (económicos y metodológicos) para persistir en el sesgo que hemos relevado de la literatura especializada parecen ser demasiado pobres frente a la gravedad potencial de sus consecuencias.

Ahora bien, es cierto que, como hemos mencionado, las agencias de control gubernamental ya consideran en sus normativas regulatorias la necesidad de erradicar el mencionado sesgo sexual en los modelos animales (caso de la FDA) o, al menos, explicitarlo a fin de poder justificarlo (caso de la ANMAT). Que a pesar de la existencia de la regulación salgan al mercado drogas creadas a partir de datos surgidos de prácticas científicas sesgadas responde a motivos que podríamos sospechar pero que no podríamos sustentar apropiadamente en este trabajo.

Sin embargo, hay un lugar donde la precaución que sugerimos no se tiene en cuenta y donde sí podría ejercerse una presión tal vez un poco más efectiva que en el caso de los organismos de regulación estatal: en los editores y comités científicos de las revistas académicas. No parece irracional sugerir que cuando se envíen a referato artículos científicos, se tenga en cuenta la necesidad de que las investigaciones que se analiza publicar se adecuen al menos a las normativas prescriptas por los organismos de control gubernamental. Así, no debería ser posible que la abrumadora mayoría de los estudios realizados a partir de modelos animales publicados en revistas especializadas citas en

EE. UU., realizados por científicos norteamericanos en laboratorios norteamericanos y probablemente con referatos en el mismo país, posean un sesgo metodológico que va en contra de lo exigido por la FDA (tanto en el caso del sesgo hacia el sexo masculino como en el caso de la omisión del sexo de los especímenes, el cual posiblemente encubra el mismo sesgo). La comunidad científica es responsable como un todo de evitar estos desastres, y esa responsabilidad no puede ser descargada solamente en los investigadores de las compañías farmacéuticas ni en los encargados de las auditorías por parte del estado. Así, pues, una forma razonable de que como académicos nos hagamos cargo de esta responsabilidad es siendo conscientes del rol que nos ocupa a la hora no solo de investigar, sino también a la hora de escribir los artículos científicos y también a la hora de evaluarlos.

6. CONCLUSIONES

En este trabajo nos dedicamos a explorar un sesgo metodológico en la investigación en el área de las ciencias de la vida basado en el uso de modelos animales, profundizando en un subdominio muy crítico por su incidencia sobre la sociedad: los estudios toxicológicos/farmacológicos. Dicho sesgo, ubicuo en las ciencias de la vida, tiene que ver con el uso mayoritario de especímenes macho para los ensayos. Los resultados de los experimentos son luego extrapolados para dar cuenta de la reacción de una determinada sustancia tanto en seres humanos de sexo masculino como femenino, práctica que puede sustentarse únicamente en un argumento de que no habría diferencias significativas en las respuestas fisiológicas de hombres y mujeres, algo que contradice, como hemos indicado, a las propias teorías estándar de la biología sobre diferenciación sexual.

Por otro lado, hemos expuesto algunos casos de drogas que han sido retiradas del mercado por haberse hallado que ofrecían un riesgo mayor en mujeres que en hombres, y de las cuales se sospecha que pasaron los controles preliminares por haber sido sometidas a ensayos preclínicos con modelos animales mayoritariamente masculinos, lo cual por otro lado contradice los preceptos normativos de los organismos reguladores respecto al sexo de los modelos animales (no pudiendo explicar por qué los fármacos que han servido de ejemplo llegaron a ser lanzados al mercado a pesar de la existencia de dichas normas).

Finalmente, utilizamos (de manera intuitiva) el marco ofrecido por el Principio de Precaución para sostener que hay evidencia suficiente como

para que la práctica sesgada sea modificada, de modo tal que se extrapolen los datos de modelos animales macho solo para dar cuenta de humanos hombre, mientras que se extrapolen los datos de modelos animales hembra solo para dar cuenta de humanos mujer. Los costos de las consecuencias potenciales parecen ser suficientes como para pensar que los inconvenientes surgidos por el abandono del sesgo sean considerados como una buena inversión. Se señala, como cierre, que un primer paso hacia la mejora de las investigaciones realizadas tiene que ver con exigir a la hora de hacer referatos de artículos científicos, como mínimo, que se adecuen a las normativas existentes. De este modo no sería posible que se sostenga en la literatura científica el sesgo que hemos denunciado (en cualquiera de sus dos formas: como uso mayoritario de especímenes masculinos y como omisión del sexo de los especímenes en los reportes), lo cual constituiría un importante avance en la cuestión.

7. REFERENCIAS

- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (2010): “Disposición 6677/2010”, http://www.anmat.gov.ar/comunicados/dispo_6677-10.pdf, consultado el 25 de mayo de 2017.
- Arnold, A. (2009): “The Organizational-Activational hypothesis as the foundation for a unified theory of sexual differentiation of all mammalian tissues”. *Hormones and Behavior*, 55, (5), pp. 570-578.
- Atanasova, N. (2015): “Validating animal models”, *Theoria*, 30, (2), pp. 163-181.
- Beery, A. y Zucker, I. (2011): “Sex bias in neuroscience and biomedical research”. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews*, 35, pp. 565-572.
- Calabrese, E. (1985): Uncertainty factors and interindividual variation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 5, pp. 190-196.
- Food and Drug Administration (2000): *Guidance for industry and other stakeholders: toxicological principles for the safety assessment of food ingredients*, College Park, Food and Drug Administration.
- Fox Keller, E. (2002): *Making sense of life: explaining biological development with models, metaphors and machines*, Cambridge, Harvard University Press.
- Giri, L. y Giuliano, G. (2017): “El Principio de Precaución: una herramienta para el control democrático de la tecnología”, en Miguel, H., Camejo, M. y Giri, L. (eds.) *Ciencia, tecnología y educación: miradas desde la filosofía de la ciencia*, Montevideo, Byblos, pp. 53-72.

- Joel, D. (2015): "Sex beyond the genitalia: the human brain mosaic". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112, (50), pp. 15468-15473.
- Laqueur, T. (1994): *La construcción del sexo: cuerpo y género desde los griegos hasta Freud*, Madrid, Cátedra.
- McCarthy, M. y Arnold, A. (2011): "Reframing sexual differentiation of the brain", *Nature Neuroscience*, 14, (6), pp. 677-683.
- McCarthy, M., Arnold, A., Ball, G., Blaustein, J. y de Vries, G. (2012): "Sex differences in the brain: the not so inconvenient truth". *The Journal of Neuroscience*. 32, (7), pp. 2241-2247.
- Pardo Caballos, A. (2005): "Ética de la experimentación animal: directrices legales y éticas contemporáneas". *Cuadernos de bioética*, 16, (3), pp. 393-417.
- Phoenix, C., Goy, R., Gerall, A. y Young, W. (1959): "Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behaviour in the female guinea pig". *Endocrinology*, 65, pp. 369-382.
- Sandin, P. (1999): "Dimensions of the Precautionary Principle". *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, 5, (5), pp. 889-907.
- Shrader-Frechette, K. (2014): *Tainted: how philosophy of science can expose bad science*, Nueva York, Oxford University Press.
- Steel, D. (2015): *Philosophy and the Precautionary Principle: science, evidence, and environmental policy*, Cambridge, Cambridge University Press.
- Wald, C. y Wu, C. (2010): "Of mice and women: the bias in animal models", *Science*, 327, pp. 1571-1572.
- Wizemann T. y Pardue M. (2001): *Exploring the biological contributions to human health. Does sex matter?*, Washington, National Academies Press.
- Zuk, M. (2002): *Sexual selections: what we can and can't learn about sex from animals*, Berkeley, University of California Press.

