ANÁLISIS COMPARATIVO DEL IMPACTO, DE LA SEGREGACIÓN DE LOS DATOS POR GÉNERO, EN LOS PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN DE FISIOLOGÍA REPRODUCTIVA Y CARDIO-RESPIRATORIA

Gaytán, Guía, Susana Pilar investigadora principal*
Teba, Quirós, Lucía primera coautora *

RESUMEN

Es un hecho conocido que el dimorfismo sexual se presenta en la mayoría de las especies animales. Las diferencias que esto conlleva, tienen una base genética que sustenta características físicas propias de machos o hembras. Conocido esto, es evidente la necesidad de determinar la incidencia genérica en el funcionamiento de cualquier organismo. Sin embargo, el presente análisis, ha permitido comprobar que, la inclusión en la segregación de los resultados por género en estudios de Bio-Medicina (clínicos y pre-clínicos) aún no es algo generalizado. Para ello, se han revisado y combinado los resultados de un conjunto de estudios (fechados entre 2011 y 2017) escogiéndose dos áreas (en cuyas fisio-patologías se acepte diferente grado de impacto del género): aparato reproductivo y el sistema cardio-respiratorio. Los resultados obtenidos confirman la necesidad de concienciar a la comunidad científica de la importancia de la inclusión de la variable "género" en este tipo de estudios.

PALABRAS CLAVE

Sesgo de género. Protocolos experimentales. Meta-análisis. Aparato reproductivo. Sistema cardio-respiratorio.

ABSTRACT:

It is a known fact that sexual dimorphism occurs in most animal species. The differences that this entails have a genetic basis that supports physical characteristics of males or females. Once this is known, the need to determine the generic incidence in the functioning of any organism is evident. However, the present analysis has shown that inclusion in the segregation of results by gender in Bio-Medicine studies (clinical and pre-clinical) is not yet widespread. For that, the results of a series of studies (dated between 2011 and 2017) have been reviewed and combined, choosing two areas (in whose physio-pathologies a different degree of gender impact is accepted): reproductive system and the cardio-respiratory system. The results obtained confirm the need to make the scientific community aware of the importance of including the gender variable in this type of studies.

KEYWORDS

Gender bias. Experimental protocols. Meta-analysis. Reproductive system. Cardio-respiratory system.

INTRODUCCIÓN

Desde las primeras incursiones científicas en el estudio del Reino Animal en la Historia, se hizo patente que las diferentes especies también mostraban distintos grados de dimorfismo sexual. Era posible determinar, con facilidad, un conjunto de diferencias morfológicas y fisiológicas que caracterizaban y distinguían a los dos sexos de una misma especie, en mayor o menor medida. Estas diferencias (que tienen una base cromosómica muy bien definida, especialmente en vertebrados) sustentan características físicas propias de machos o hembras variables entre

^{*} Departamento de Fisiología. Facultad de Biología, Universidad de Sevilla, sgaytan@us.es

unas especies y otras (Artazcoz y col., 2001; Esteban, 2001; Gaytán, 2016; Rohlfs, y col., 2000; Wamala y Agren, 2002; Wamala y col., 2001; Wood y col., 2010).

En el caso concreto de la especie humana (por más que se hayan maximizado las diferencias conductuales entre ambos sexos) el dimorfismo sexual presente entre hombres y mujeres no se encuentra, ni mucho menos, en las capacidades cognitivas y afectivas u otras habilidades comportamentales. Los patrones diferenciados de conductas "apropiadas" entre hombres y mujeres, de hecho, las más de las veces, se han desarrollado por imposiciones de "acerbos culturales" y reglas sociales. No ocurre lo mismo cuando se estudia la somera, aunque evidente, diferencia física entre los sexos masculino y femenino. Aquí, sí se patentiza dicha disparidad en, por ejemplo, la incidencia y evolución de enfermedades, o en su esperanza de vida. Por lo que, es legítimo afirmar que, en modo alguno, se puede considerar que la fisiología de ambos sexos sea idéntica (Artazcoz y col., 2001; Esteban, 2001; Gaytán, 2016; Rohlfs, y col., 2000; Wamala y Agren, 2002; Wamala y col., 2001; Wood y col., 2010).

No obstante, las diferencias sexuales humanas no pueden compararse con las de otros animales en los que machos y hembras difieren, drásticamente, tanto en su aspecto, como en su tamaño y demás características físicas. Dado que los modelos animales son empleados con asiduidad en experimentación, tales consideraciones se han de tener en cuenta cada vez que se precise extraer consecuencias de los hallazgos realizados (Artazcoz y col., 2001; Esteban, 2001; Gaytán, 2016; Rohlfs, y col., 2000; Wamala y Agren, 2002; Wamala y col., 2001; Wood y col., 2010).

Es bien sabido que, el dimorfismo sexual animal, tiene su origen en la enorme ventaja adaptiva que supuso el aumento de la variabilidad genética consecuencia de la interacción sexual. No es de extrañar, por tanto, que la mayor parte de las especies conocidas, tengan separada la función reproductora entre machos y hembras (aunque haya animales hermafroditas que combinan funciones masculinas y femeninas en el mismo sujeto, han tenido que desarrollar, en la mayoría de los casos, barreras a la autofecundación). Esta asignación dual (que recibe el nombre de dioica) representa casi el 90% de los *Phyla* animales existentes incluyendo grupos tan variados como insectos, nematodos, aves, peces, moluscos o reptiles y, obviamente, mamíferos (Fairbairn, 2013; Lumley y col., 2015).

En esencia eso quiere decir que, cada sexo, producirá un tipo de célula germinal, o gameto, que al tener sólo una copia de los cromosomas parentales, se ha de unir con otra copia para producir un zigoto y, con él, un nuevo sujeto genéticamente diferente de sus progenitores. Desde el principio, cada animal (y cada sexo) se enfrenta a retos diferentes, desde la fecundación externa o interna, hasta la selección de las parejas reproductivas más favorables. En esta línea, machos y hembras, han de diferir en su morfología y fisiología. Los sujetos reunirán características diferenciables que se han agrupado, para su estudio, en caracteres sexuales primarios y secundarios. Así, los componentes del tracto reproductor, reciben la denominación conjunta de caracteres sexuales primarios. Mientras que, el resto de los rasgos distinguibles, en gran medida consecuencia de los caracteres primarios (fundamentalmente por influencia del distinto patrón neuro-endocrino de machos y hembras) son los caracteres sexuales secundarios (Artazcoz y col., 2001; Esteban, 2001; Gaytán, 2016; Rohlfs, y col., 2000; Wamala y Agren, 2002; Wamala y col., 2001; Wood y col., 2010).

El principal indicador de la importancia evolutiva de este dimorfismo, entre machos y hembras, es el concepto de "selección sexual". Este proceso selectivo, evidentemente, difiere entre ambos sexos. Así, los procesos de selección sexual en machos abarcan entre otros, la competencia

entre ellos por lograr el éxito reproductor durante el apareamiento; la competición entre el esperma, de machos diferentes, en el tracto reproductor de una hembra en concreto, y el uso preferencial de un esperma, por parte las hembras. La selección sexual por competencia entre machos, a menudo, se corresponde con la existencia de un único sujeto que monopoliza el acceso a las hembras mediante el control de algún recurso importante. De hecho, el éxito reproductivo del macho se limita a sus oportunidades de apareamiento de modo que, la selección sexual por elección de pareja, conduce a la evolución de cortejos elaborados por parte del macho. De este principio se deriva la interpretación de las manifestaciones de la selección sexual en hembras. En este caso, se ha tratado de explicar, la preferencia por una pareja que presentan las hembras, a través de varias razones, entre las que destaca, la posibilidad de conseguir meiores genes para su descendencia (debido a la energía que éstas deben invertir a lo largo del proceso de reproducción, especialmente, como consecuencia de la gestación). Bajo todos estos procesos, subyace el hecho de que, la máxima expresión del dimorfismo sexual que se plasma en el proceso reproductivo, ha de proteger contra la extinción de cada grupo animal mejorando la salud genética de sus poblaciones. La variabilidad genética inherente a la reproducción sexual, al funcionar como una suerte de filtro, eliminará mutaciones genéticas potencialmente nocivas, permitiendo que prospere cada especie en un ambiente que, inevitablemente, se encuentra en continuo cambio. (Fairbairn, 2013; Freeman y Herron, 2013; Lumley y col., 2015).

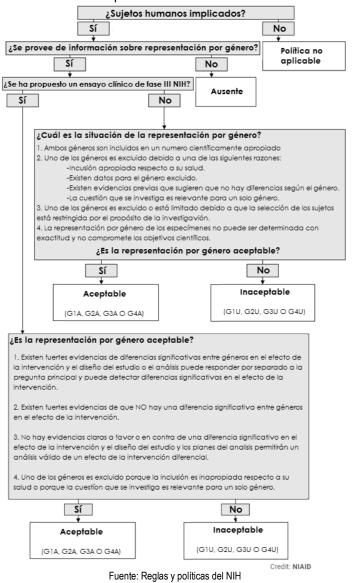
Sometido entonces, a tan intensa presión selectiva, el dimorfismo sexual de las especies animales se manifiesta en contextos muy variados. Así, la producción de los dos tipos distintos de gametos, por ejemplo, puede conducir a diferencias en el tamaño corporal. También las demandas nutricionales generarán un uso diferenciado del entorno, consecuencia del grado de implicación en el cuidado parental de cada sujeto y especie, en concreto (por la protección de huevos, la gestación o la atención de la prole, entre otras situaciones). Consecuentemente, no existe una pauta universal de diferenciación sexual entre animales, pero los sexos tienen variaciones distinguibles que van más allá de los mecanismos básicos de la producción de espermatozoides u óvulos. Las diferencias sexuales abarcan, prácticamente, todos los aspectos de su morfología, como la robustez del esqueleto de soporte o la distribución muscular; o de su fisiología, como el rendimiento general de su metabolismo y, lógicamente, de forma destacada, todas sus variables endocrinas (Fairbairn, 2013; Lumley y col., 2015).

Como resultado de ello, claramente establecido este hecho, parece lógico que se haya buscado la determinación de la incidencia genérica en el funcionamiento de cualquier organismo, también entre primates y, en consecuencia, en la especie humana. En este contexto, no cabe duda que la salud de mujeres y hombres, igualmente, ha de mostrar las lógicas diferencias, consecuencia de su dimorfismo sexual (que les afecta, morfo-fisiológicamente, como a todos los machos y hembras del Reino Animal). En este sentido, existen datos, de la propia Organización Mundial de la Salud (OMS), que indican que aunque las mujeres viven más años que los hombres, lo hacen con peor salud percibida y con más trastornos crónicos (Artazcoz y col., 2001; Esteban, 2001; Gaytán, 2016; Rohlfs, y col., 2000; Wamala y Agren, 2002; Wamala y col., 2001; Wood y col., 2010).

A pesar de ello, hace apenas algo más de dos décadas, que en Estados Unidos se inició, en su Instituto Nacional de la Salud (NIH), el establecimiento de oficinas específicas de Investigación sobre la Salud de la Mujer (ORWH). Solo en ese momento, se empezó a poner de manifiesto que, históricamente, se había producido la exclusión de las mujeres de la investigación clínica. Este hecho, ponía en peligro su salud, por supuesto, pero también hacía incompletos la evolución y el progreso científicos. Tan solo a partir de 1993, por ley, se requiere la inclusión de

las mujeres en la investigación clínica financiada por el NIH. De hecho, aunque diversas evidencias empezaban a indicar el posible impacto del género en resultados clínicos, no será hasta 2011 que el dato de la representación por género se consignará dentro de los requisitos y recomendaciones del NIH (Wood y col. 2011), definiéndose, de este modo, el organigrama de evaluación a seguir en el proceso de inclusión y segregación de los datos (Figura 1). Todavía habrá que esperar al 2013 para que, el propio NIH (al exigir planes de sexo y de inclusión de género en la investigación pre-clínica) se convierta en pionero en la corrección de la secular omisión de las hembras, al garantizar que solo prestaría, su apoyo financiero y de supervisión, a aquellos proyectos en que ambos sexos estuviesen representados. Y lo hacía porque, únicamente así, se podían satisfacer los más altos estándares de rigor científico (Artazcoz y col., 2001; Esteban, 2001; Gaytán, 2016; Rohlfs, y col., 2000; Wamala y Agren, 2002; Wamala y col., 2001; Wood y col., 2010). Por su parte, también desde la Unión Europea se ha sido sensible a esta inexcusable carencia, emitiendo una serie de directivas, enmarcadas en los objetivos del Programa Marco del Horizonte 2020, que pretenden promover la igualdad entre hombres y mujeres en la investigación y la innovación, haciendo mención explícita a la inclusión del género en los artículos 14 y 16 de su reglamento de funcionamiento, así como en los apartados dedicados a retos y objetivos.

Figura 1. Diagrama del algoritmo para el proceso de valoración. Representa los flujos de tareas de los componentes del sistema evaluador



Sin embargo, que sea tan reciente la legislación al respecto, implica que no se ha recogido la información necesaria de, nada menos, que la mitad del Reino Animal. Hasta hace bien poco, experimentos, análisis y protocolos, se diseñaban exclusivamente con machos y, las peculiaridades del sexo femenino, eran tratadas, casi, como "artefactos" en los resultados obtenidos. Este proceso de invisibilización sistemática de las diferencias sexuales, ha afectado a los miembros femeninos de todas las especies (la humana también). Como consecuencia, se puede afirmar que se tiene un peor conocimiento de la fisiología de las hembras y, por tanto, de la evolución de la enfermedad en ellas (Artazcoz y col., 2001; Esteban, 2001; Gaytán, 2016; Rohlfs, y col., 2000; Wamala y Agren, 2002; Wamala y col., 2001; Wood y col., 2010).

No es una cuestión menor la exigencia de una segregación por sexos de los protocolos experimentales ya que, datos y cifras en los estudios, son indispensables para evaluar la incidencia diferenciada de cualquier variable. La decisión del NIH, trazó la ruta que debería haber dirigido, automáticamente, al replanteamiento de toda la investigación clínica y pre-clínica. Llevada al día a día investigador, debía conducir, a confrontar, los diseños experimentales, con la necesidad de contemplar criterios de género. Y es que normas, roles y relaciones vinculadas con el género, pueden influir en los resultados bio-sanitarios, afectando a la interpretación de los estados normales y patológicos, de la salud y el bienestar, tanto mental como físico o social.

Sin embargo, la cuestión resultó algo más compleja sobretodo en la investigación clínica. El estudio y análisis de cualquier fenómeno en la especie humana, siempre, requiere un abordaje multidisciplinar. La razón es que, no en vano, aunque la mayoría de las personas nacen con un sexo biológico, será la educación recibida la que les aportará los comportamientos apropiados para hombres o mujeres (normas de género) y qué funciones o responsabilidades deben asumir en la sociedad (roles de género). Es importante no olvidar, por tanto que, al hablar de género, se ponen en evidencia todas las características que mujeres y hombres reciben definidas por la sociedad, como reglas, desempeños y relaciones que existen entre ellos (y, con estas últimas, las jerarquías). Lo que se espera de uno u otro género varía de una cultura a otra, y evoluciona con el tiempo. En definitiva, que la salud de una persona depende de factores sociales, culturales o ambientales, de modo que en el desarrollo de cualquier patología, en un sujeto en concreto influyen inevitablemente, variables biológicas pero también muchas otras en las que el género, en el sentido más antropológico de la palabra, tiene un papel preponderante, por su interrelación a todos los niveles. Estas diferencias entre las mujeres y los hombres, definidas socialmente, pueden provocar, en situaciones extremas (pero más frecuentes de lo que podría parecer), discriminación y acarrear desigualdades con consecuencias negativas para su salud (Artazcoz y col., 2001; Esteban, 2001; Gaytán, 2016; Rohlfs, y col., 2000; Wamala y Agren, 2002; Wamala y col., 2001; Wood y col., 2010).

En respuesta a este reto, incluso la OMS, en 2007, adoptó una serie de estrategias para incorporar acciones específicas y análisis centrados en el género, en las actividades de la Organización, incluyendo: por un lado, crear los medios para evaluar los planes con visión de género; por otra parte incorporar este tipo de cuestiones en las funciones institucionales (como las actividades de planificación, supervisión y evaluación de la gestión de los resultados) y, por último, lo que es más relevante en el contexto del presente proyecto de investigación, conseguir impulsar el desglose de los datos por género, al realizar cualquier investigación. Lo que se perseguía con ello, a nivel global desde la OMS, era favorecer la "transversalización" de la perspectiva de género en cualquier campo de investigación. Se trataba de tener en consideración que las acciones que se plantearan (incluidas legislación, políticas y programas sectoriales a lo largo de su ejecución) iban a tener consecuencias para la vida de los hombres y las mujeres y que, dichas consecuencias, debían ser puestas en evidencia de forma diferenciada. Que la OMS hubiese tomado esta decisión, debería haber sido un indicativo de la

urgencia del cambio de paradigma en los protocolos de investigación bio-médica. De hecho, la adecuada identificación y valoración de las necesidades de salud de cada miembro de una población (sean cual sean sus características individuales) debería ser la condición "sine qua non", para la planificación de cualquier medida de protección bio-sanitaria (Artazcoz y col., 2001; Esteban, 2001; Gaytán, 2016; Rohlfs, y col., 2000; Wamala y Agren, 2002; Wamala y col., 2001; Wood y col., 2010).

Por tanto, aunque el "género" sea un constructo analítico (notablemente más complejo que el dimorfismo sexual sobre el que, sólo parcialmente, se sustenta) es imprescindible su inclusión a todos los niveles del proceso investigador.

OBJETIVOS

Trascurrido casi un lustro desde la declaración del NIH, y a punto de finalizar el período que abarca la ejecución de los objetivos Programa Marco de Investigación e Innovación de la Unión Europea, resulta pertinente plantearse si las medidas tomadas han representado un progreso en la investigación de la fisiología de las hembras, en general, y de las mujeres, en particular (tanto en condiciones normales como patológicas). Con este objetivo, se ha diseñado un sistema de análisis del grado de utilización de datos segregados por sexo (al menos, en las áreas de Bio-Medicina, más proclives a evidenciar los efectos de los diferentes grados de dimorfismo sexual). Para probarlo, el presente proyecto de investigación planteó la revisión de estudios realizados sobre la reproducción en vertebrados (lo que, indefectiblemente, implicaba hacer referencia a los órganos sexuales responsables de la reproducción y, por tanto, del sexo del sujeto experimental escogido) frente a un sistema "neutro", también en vertebrados (aunque con conocidas diferencias debidas al género) como es el conjunto de estructuras encargadas de la gestión cardio-respiratoria, y que constituyen el sistema de aporte de oxígeno, integrando al aparato respiratorio y al sistema cardio-vascular (Alonso y col., 2107; Huley y col. 1998; Lasheras y col., 2004).

MATERIALES Y MÉTODOS

El diseño experimental propuesto realizó conceptualmente un meta-análisis descriptivo sobre la representación del género en los estudios analizados. Para ello se revisaron más de 100 artículos por área estudiada, tanto clínicos como pre-clínicos o básicos (que, en adelante, se agruparán como "experimentales" por razones de economía metodológica y, por contraposición, a los datos más directamente relacionados con la práctica sanitaria, que se agruparon como "clínicos"). En los estudios "experimentales" se incluyeron tanto mamíferos (principalmente *Mus musculus* y *Rattus norvegicus*) como otro tipo de animales, así como tejidos o células.

En total se utilizaron 149 artículos sobre estudios de la función cardio-respiratoria y 165 para el área temática relacionada con el proceso reproductivo. Todos estos artículos se publicaron en el periodo de 2011 a 2017.

Los "ítems" sometidos a consideración en los trabajos revisados fueron: estudio "experimental" o "clínico", tipo de organismo utilizado, número de organismos implicados, género de los sujetos de experimentación, proporción de representación de los géneros femenino y masculino, y por último, valoración de la presencia equitativa de ambos sexos. Posteriormente, se analizaron los resultados en conjunto y por separado, siguiendo un modelo estadístico descriptivo (Figuras 2 y 3).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el presente proyecto de investigación se revisaron los 314 últimos artículos aparecidos en la base de datos creada y mantenida por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (PubMed). De ellos, 102 se consideraron dentro del grupo etiquetado como "experimental" (7 dedicados al estudio de la función cardio-respiratoria y 95 centrados en las distintas variables reproductivas). Por otra parte, se marcaron como estudios "clínicos" 212 artículos (de los que 142 exploraban la fisiología de cardio-respiratoria y 70 la reproductiva).

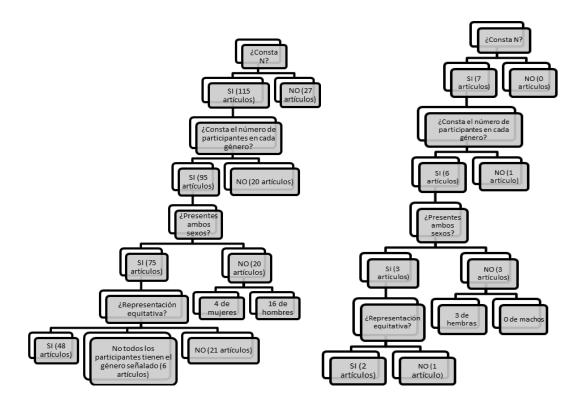
Para la elección de investigaciones donde fuese un requisito ineludible que se citara, explícitamente, el género de los sujetos de estudio, se determinó analizar aquellas que se centra en la fisiología reproductiva ya que, el dimorfismo sexual en animales, sustenta su éxito proliferativo, implicando que, anatomía, fisiología y, en su caso, patología estén claramente diferenciadas entre ambos sexos. Por su parte, la hipótesis de trabajo incluía que, el estudio de la fisiología cardio-respiratoria fuese un campo en el que, las medidas tomadas al respecto, hubiesen condicionado la aparición, ya, de numerosos datos adecuadamente segregados por sexo puesto que, las evidencias (que surgen de la práctica sanitaria, particularmente) indican que existen diferencias, algo más que sutiles, debidas al género del sujeto (Alonso y col., 2107; Huley y col. 1998; Lasheras y col., 2004).

Así, por citar algún ejemplo que permita contextualizar mejor los resultados obtenidos, la enfermedad cardiovascular, es la primera causa de mortalidad en el sexo femenino, por delante de otras enfermedades más asociadas a la mujer, como podrían ser el cáncer de mama o la osteoporosis. Además, la evolución de estas patologías, suele ser más grave en las mujeres que en los hombres. Por su parte, con excepción de la sinusitis, la otitis externa y la amigdalitis, el resto de las infecciones respiratorias son más comunes en los hombres que en las mujeres. La diferencia, se suele atribuir a factores anatómicos, pero también de estilo de vida. Se puede afirmar, además, que existe una influencia asociada a las diferencias sexuales del sistema endocrino, ya que las hormonas esteroideas inducen varias acciones durante la activación del sistema inmunitario (Alonso y col., 2107; Huley y col. 1998; Lasheras y col., 2004).

Un ejemplo más de lo que se afirma, al respecto de la incidencia diferenciada de los estados patológicos respecto del sexo, proviene de los avances realizados acerca de la evolución de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, que es una patología respiratoria compleja y heterogénea con una alta mortalidad asociada. Pues bien, en el caso de las mujeres, se desarrolla de forma muy distinta a los hombres, con mayor grado de disnea, mayor número de exacerbaciones y en general, peor calidad de vida que los hombres (Alonso y col., 2107; Huley y col. 1998; Lasheras y col., 2004).

Un pequeño grupo de evidencias (de entre las muchas existentes) escogidas por ejemplificar cómo, manifestación y evolución de las patologías, difieren en hombres y mujeres con lo que, de variabilidad funcional, esto implica. Todo ello hace más sorprendente aún, que como se ha encontrado en los protocolos revisados en el presente proyecto de investigación, todavía no se haya generalizado la segregación por sexo de los resultados en Bio-Medicina.

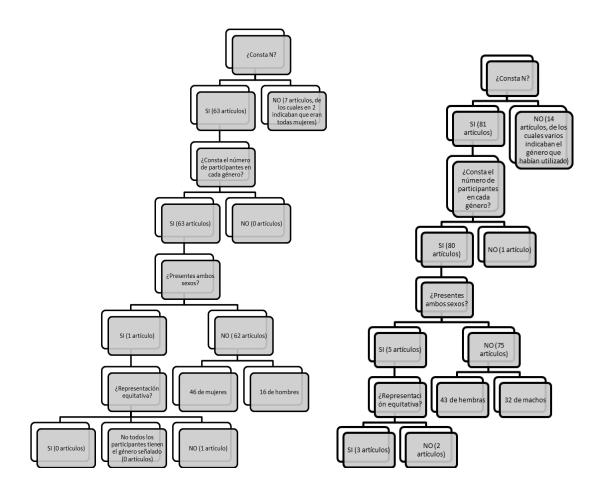
Figura 2. Diagramas de los algoritmos para el proceso de análisis para los estudios de la función cardio-respiratoria. Representa los flujos de tareas de los componentes del sistema de revisión de artículos. a) Especie humana b) Resto de especies animales



En esta línea, y siguiendo la premisa de identificar aquellos protocolos que ya hubiesen integrado los requisitos definidos por el NIH, se procedió al análisis de los datos recogidos para ambos tipos de áreas de investigación (función cardio-respiratoria o proceso reproductivo) en función de la aproximación experimental escogida. De este modo, se procedió a comparar los datos que, sobre la distribución por sexo, aportaban los artículos referidos a estudios realizados en humanos frente a los realizados en el resto de especies animales. Así mismo, se tuvieron en consideración aquellos estudios en los que se emplearon solo tejidos o cultivos celulares, puesto que también se considera relevante que se indique el sexo del individuo de procedencia. Los resultados reunidos han permitido obtener una imagen general de la consideración del género en los diseños experimentales de las Ciencias Bio-médicas y, con ello, interpretar las razones de estos resultados y las vías en las que, si procede, éstos se puedan mejorar.

El estudio general de los artículos analizados (Figura 2) ya evidencia que hay una gran cantidad de artículos que no cumplen los requerimientos que, desde el 2011 (Figura 1), se consideran deseables para realizar protocolos experimentales rigurosos. Así, de los 142 artículos analizados, solo 48 incluyen ambos géneros y tienen una proporción relativamente equitativa (o sea un 33'8% del total). De los 20 artículos que solo incluyen uno de los géneros, solo 4 se centran en la mujer (o lo que es lo mismo un 80 % se refiere exclusivamente a hombres). En el caso de los estudios realizados sobre especies animales no-humanas, tampoco mejora la proporción ya que, menos del 50%, cumplen los requisitos propuestos para la representación equitativa de la fisiología de machos y hembras.

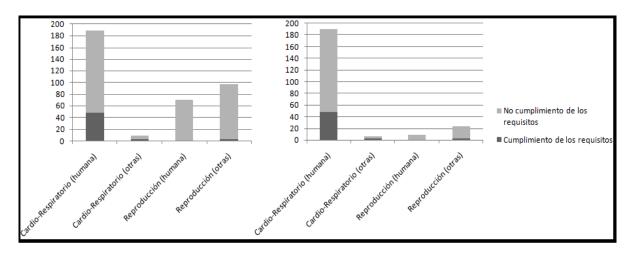
Figura 3. Diagramas de los algoritmos para el proceso de análisis para los estudios de la fisiología reproductiva. Representa los flujos de tareas de los componentes del sistema de revisión de artículos. a) Especie humana b) Resto de especies animales



Los resultados obtenidos en el apartado dedicado al análisis de la función reproductiva demuestran que en esta área de la fisiología, como no podía ser de otro modo, se tiene en cuenta el género de los organismos estudiados. Sin embargo, es importante señalar que tampoco aquí la situación es "paritaria", bien al contrario, se produce una sobre-representación femenina (en gran medida asociada a la "patologización" del proceso reproductivo centrado, exclusivamente, en la maternidad de las mujeres, en particular, y las hembras, en general). De hecho de los 70 artículos analizados para la especie humana, ninguno incluye ambos géneros simultáneamente y, de los 95 artículos estudiados para otras especies animales, solo 3 artículos cumplen todos los requisitos (lo que representa un 3'16 % del total).

Una perspectiva conjunta de los datos recogidos hace más evidente, aún, la gran asimetría de los resultados obtenidos (Figura 4). En realidad, aunque se hayan excluido aquellos artículos que sólo utilizaron en el estudio sujetos de uno solo de los géneros, se observa, con claridad, que predominan, en las gráficas, los valores que indican el no cumplimiento de los requisitos propuestos, representado un 76'65% del total.

Figura 4. Gráfica del grado de cumplimiento de los requisitos de representación por género del NIH a) totales b) excluidos los que solo contemplan un sexo por razones metodológicas.



Es importante resaltar aquí que, el meta-análisis realizado, se ha llevado a cabo sobre publicaciones que ya habían sido aceptadas por las editoriales y que, por tanto, habían superado el proceso de evaluación por pares (que, a su vez, en teoría, debería haber garantizado los estándares de rigor científico). Además, se trata de publicaciones muy recientes en el tiempo. Sin embargo, a pesar de ello, su diseño no ha tenido en cuenta a la mitad de los sujetos posibles (a la mitad femenina). Todo esto indica que, aún hoy, no se investiga correctamente, lo que, en definitiva, ha de provocar que las conclusiones que se extraigan sufran carencias metodológicas y las terapias, que de ellas se deriven, resulten menos eficaces. Además, estos diseños defectuosos van a afectar, selectivamente, a mujeres. Por tanto, sigue siendo necesario recordar que investigar de forma precisa y cuidadosa es fundamental y, para ello, es imprescindible tener en cuenta el sesgo de género. No obstante, (aunque, en concreto en nuestro ámbito geográfico, ese fue uno de los objetivos que la Comisión Europea puso en marcha en el programa Horizonte 2020, alentando a que las investigaciones integraran el análisis de sexo y género) los datos mostrados evidencian que re-equilibrar la balanza entre los dos sexos es un objetivo no alcanzado, todavía, en las investigaciones bio-médicas. Urge, en definitiva, desarrollar métodos innovadores de análisis de sexo y género (para las Ciencias Naturales, en su conjunto, y la Bio-Medicina, en concreto) y, así, resolver esta deficiencia.

CONCLUSIONES

Que todavía perdure la asimetría en la representación de ambos sexos en la Ciencias biomédicas, como el presente proyecto de investigación ha evidenciado, es una prueba más de la vigencia del sesgo de género a todos los niveles, en su forma más aguda: la de la invisbilización.

Es preciso abordar la cuestión de sexo y género en los protocolos de investigación, y exigir su inclusión en todos los diseños experimentales que se emplean en la investigación bio-médica. No basta con esperar la sensibilización individual en los equipos de investigación, hay que empezar a exigirlo a través de la supervisión de los programas que financian la Ciencia, y las políticas que la amparan. También es crucial, conseguir la complicidad de todas las partes interesadas, incluyendo, especialmente, a las editoriales. Solo así, se conseguirá que, cada vez más medios de difusión de los resultados científicos, requieran a los equipos de investigación que ambos sexos estén representados en cualquier diseño experimental pre-clínico o clínico.

Se ha de exigir que, en todos los trabajos de investigación, se muestren los resultados claramente segregados, tanto en lo que se refiere al sexo de los animales utilizados o las personas participantes en los estudios publicados como, en el caso de células primarias o cultivos, el sexo del individuo del que se deriven dichas células.

Es una cuestión de rigor científico, por supuesto, pero con evidentes consecuencias en la salud pública.

Agradecimientos:

A Sergio Bustamente por la revisión y análisis de los artículos que se refieren a estudios sobre fisiología reproductiva.

BIBLIOGRAFÍA

Alonso Tamara, Sobradillo, Patricia, de Torres, Juan P. (2107): "Chronic obstructive pulmonary disease in Women. Is it Different?" *Arch. Bronconeumol.* Vol. 53, N°4 (222-227).

Artazcoz, L., Borrel, I. C., Benach, J. (2001): "Gender inequalities in health among

workers: the relation with family demands". *J Epidemiol Community Health*, Vol. N°55, (639-647). Esteban, Mari Luz (2001):"El género como categoría analítica. Revisiones y aplicaciones a la salud" en Miqueo, C., Tomás, C., Tejero, C., Barral, M. J., Fernendez, T. y Yago, T. *Perspectivas de género en salud. Fundamentos científicos y socio-profesionales de diferencias sexuales no previstas*. Minerva Ediciones. Madrid, (237-256).

Fairbairn, Daphne J.,(2013): Ood couples. Extraordinary differences between the sexes in the Animal Kingdom, Princeton University Press. Princeton.

Freeman, S., Herron, J. C. (2013): "Evolutionary Analysis", Pearson. Boston.

Gaytán Guía, Susana Pilar (2016): "Las hembras son artefactos. La difícil inclusión de la segregación por sexo de los experimentos en Biología", Universidad de Cádiz: *I Congreso Género, Ciencia y Conocimiento*, UCA, Cádiz (1-1).

Huley, S., Grady, D., Bush, T., Furberg, C., Herrington, D., Riggs, B., Vittingghoff, E., (1998): "Ramdomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group". *JAMA*, Vol. N° 280 (605-613).

Lumley, Alyson J., Michalczyk, Łukasz, Kitson, James J. N., Spurgin, Lewis G., Morrison, Catriona A., Godwin, Joanne L., Dickinson, Matthew E., Martin, Oliver Y., Emerson, Brent C., Chapman Tracey, Gage Matthew J. G. (2015): "Sexual selection protects against extinction." *Nature*. Vol. N° 522, (470–473).

Lasheras Lozano, Mª Luisa, Pires Alcaide, Marisa, Rodríguez Gimena, Mª del Mar, (2004): *Género v salud.* IAM Sevilla.

Rohlfs, I., Borrell, C., Anitua, C., Artazcoz, L., Colomer, C., Escribá, V., García-Calvente, M., Llacer, A., Mazarrasa, L., Pasarín. M.I. Peiró, R., Valls-Llobet, C. (2000): "La importancia de la perspectiva de género en las encuestas de salud". *Gaceta Sanitaria*, Vol.14 N°2, (146-155).

Wamala ,S., Agren, G. (2002): "Gender inequity and public health. Guetting downto real issues". *Eur. J. Public. Health.* Vol.N°12, (163-165).

Wamala, S., Lynch, J., Kaplan, G. (2001): "Women's exposure to early and later life socio-economic disadvantage and coronary heart disease risk: the Stockolm Female Coronary Risk Study". *Int J Epidemiol* Vo. N° 30 (275-284).

Wood, Susan F., Blehar, Mary C., Mauery, Richard M.S. (2010): "Commentary Policy Implications of a New National Institutes of Health Agenda for Women's" *Women's Health Issues* Vol. 21 N°2 (99–103).

Organización Mundial de la Salud: http://www.who.int/es/ Consultado: 23/03/2018.

Office of Research on Women's Health: https://orwh.od.nih.gov/. Consultado: 25/03/2018.

Programa Marco de Investigación e Innovación de la Unión Europea: https://eshorizonte2020.es/ Consultado: 25/03/2017.

Base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/. Consultado: 21/12/2017.