

Modificación del dimorfismo sexual del peso durante la gestación en presencia de retardo de crecimiento intrauterino. Relación con factores maternos adversos preconcepcionales, concepcionales y ambientales

Andrés Guillermo Bolzán¹, Luis Manuel Guimarey²

Resumen

El dimorfismo sexual (DS) comprende, en sentido amplio, diferencias morfológicas y funcionales entre sexos. Refleja la relación entre el pool genético y las capacidades del ser humano para reaccionar ante diferentes condiciones ambientales. Ciertos aspectos del DS se inhiben ante factores ambientales adversos. **Objetivo:** Identificar si se modifica el DS del peso corporal frente a retardo de crecimiento intrauterino (RCIU). **Pacientes y método:** Se compararon 2 552 recién nacidos con (N = 250) y sin (N = 2 302) RCIU. Todos fueron de término (para Argentina ≥ 37 semanas). La población se dividió en dos grupos de acuerdo a la condición de crecimiento fetal y la presencia de varios factores maternos adversos (preconcepcionales, concepcionales y ambientales). **Resultados:** No hubo diferencias estadísticas significativas entre sexos en el peso al nacer de neonatos con RCIU, siendo las niñas más pesadas que los varones. De forma contraria, los neonatos con crecimiento fetal normal evidenciaron diferencias significativas en el peso entre sexos siendo los varones más pesados que las niñas. Se concluye que la inhibición del DS está ya presente en etapas prenatales cuando ocurre una situación que afecte el crecimiento.

(Palabras clave: Dimorfismo sexual, retardo de crecimiento intrauterino, adaptación humana).
Rev Chil Pediatr 75 (2); 122-128, 2004

Modification of sexual dimorphism of weight in intrauterine growth retardation

Sexual dimorphism (SD) include morphological and physiological differences between sexes. It reflects the interplay of genetic makeup and the capacities of human beings to react to a different environment. Under unfavorable factors, it becomes to be underlayed. Objective: to identify if there exists an inhibition of SD under intrauterine growth retardation (IUGR) condition. Patients and Methods: 2 552 newborns with (250) and without (2 302) IUGR were studied. All of them were > 36 weeks of gestation. The population was divided in two groups according intrauterine growth condition and the presence of several maternal adverse factors (pre pregnancy,

1. Licenciado Sociedad Latinoamericana de Investigación Pediátrica (SLAIP).

2. Médico. Servicio de Endocrinología y Crecimiento. Hospital de Niños "SSM Ludovica", La Plata y Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Trabajo recibido el 17 de septiembre de 2003, devuelto para corregir el 29 de diciembre de 2003, segunda versión el 26 de enero de 2004, aceptado para publicación el 2 de febrero de 2004.

during pregnancy and enviromental). Results: There were no statistically significant differences among sex for birth weight between IUGR newborns, and females were heavier than males. On the other hand, newborns with normal intrauterine growth showed statistically significant difference between sex, males were heavier than females. None of the maternal factors modified that condition. We concluded that inhibition of SD is present in fetus under a stress condition.

(Key words: sexual differentiation, intrauterin growth retardation, human adaptation).

Rev Chil Pediatr 75 (2); 122-128, 2004

INTRODUCCIÓN

En sentido amplio, el dimorfismo sexual (DS) comprende diferencias en caracteres específicos morfológicos y funcionales entre sexos y está presente desde el momento de la concepción. alguna de estas expresiones genéticas pueden, a veces, ser modificadas por factores que influyen sobre el proceso de crecimiento y desarrollo. La hipótesis de la mejor canalización del sexo femenino durante el crecimiento frente a factores ambientales desfavorables ha sido ampliamente documentada^{1,2} y ha sido relacionada con la presencia de ciertos caracteres dimórficos desde las etapas prenatales.

Se ha verificado DS en la presión arterial³, en el cerebro⁴, en el tejido adiposo⁵, en el miocardio⁶, en la respuesta inmune⁷, en el metabolismo de drogas⁸, en la pleura de recién nacidos⁹ en el hígado, timo, adrenales¹⁰, etc. Tanto en el DS a nivel de las estructuras cerebrales como en la maduración pleural parece existir un sinergismo con las hormonas sexuales, dato que ha sido estudiado ampliamente en vertebrados^{4,5}. Se ha postulado un fenómeno de masculinización cerebral en presencia de andrógenos a nivel fetal. Por otra parte, el DS en el tejido adiposo observado in útero se asocia a concentraciones diferenciales de leptina⁵, en fetos con RCIU dicha concentración se altera y consecuentemente el DS normal se reduce. La asociación entre el DS en la presión arterial y la presencia de hormonas sexuales se conserva en el adulto y puede observarse que con la ablación del ovario esta manifestación del DS desaparece³. Globalmente existe un efecto diferencial de alteración del DS a nivel craneano en vertebrados con RCIU: el esplacnocráneo resulta más afectado que el neurocráneo y aunque se ha investigado el rol de los andrógenos y las consecuen-

cias epigenéticas sobre el DS del SNC, no hay evidencias definitivas de que los esteroides actúen tempranamente en el desarrollo del cerebro en humanos.

A nivel epidemiológico, es más conocido el efecto postnatal de factores ambientales sobre la alteración del DS¹¹, así por ejemplo las mayores tasas de mortalidad se verifican en varones. Frente a diferentes factores estresantes, el DS experimenta una modificación reflejada por pérdida de diferencias cuantitativas entre sexos. La alteración del DS sería reflejo de dicho proceso.

Normalmente, los varones presentan mayor masa corporal que las niñas y este DS se expresa como diferencias significativas entre las curvas de crecimiento de ambos sexos. Cuando ocurre un proceso que afecte el crecimiento prenatal, sea cual sea su causa, el efecto de ese retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) se expresaría en disminución del DS.

Los objetivos del presente estudio son verificar si existe alteración del DS del peso en etapas prenatales frente a un RCIU y si dicha modificación del DS persiste frente a la presencia de distintos factores maternos preconcepcionales, concepcionales y ambientales adversos.

PACIENTES Y MÉTODO

Se estudiaron en forma transversal, retrospectiva, 2 552 embarazadas y sus recién nacidos durante los años 1996 a 2000. Todos pertenecían al Municipio de La Costa, Buenos Aires, Argentina, y nacieron en el Hospital Maternoinfantil de San Clemente. El banco de datos empleado es el Sistema Informático Perinatal (SIP/PAHO/WHO) que incluye todos los casos con datos completos sobre 90% de las historias perinatales base. El 80% de los nacimientos se verifi-

can en el sistema oficial de Salud y dentro de éstos 98% están incluidos en el SIP. El criterio límite para integrar el banco de datos es el grado de llenado de datos de la historia perinatal. En la República Argentina las Normas Perinatales consideran recién nacido de término aquel que hubiera completado las 37 semanas. Se incluyeron todos los recién nacidos de término cuyo registro en el SIP garantizara más del 90% de las variables completas. Así, se conformaron dos grupos: Grupo Casos, formado por recién nacidos con retardo de crecimiento intrauterino (peso para la edad gestacional < 10 percentilo) y factores maternos adversos presentes, y Grupo Control formado por recién nacidos con crecimiento fetal normal (peso para la edad gestacional $\geq$ 10 percentilo) y factores maternos adversos presentes. Se excluyeron de ambos grupos aquellos neonatos cuya historia perinatal destacara alguna de las siguientes características: parto prematuro (< 37 semanas), fecha de última menstruación no confiable, embarazos gemelares y malformación genética.

Se comparó el peso al nacer (PN) entre los RCIU (N = 250) y sin RCIU (N = 2 302). A su vez se agruparon según los siguientes factores adversos maternos: a) preconcepcionales: bajo nivel educativo materno (no superó el primario), baja edad materna (< 19 años), baja talla materna (< 10 centilo del estándar nacional = 152,9 cm), bajo peso preconcepcional (< 10 centilo del estándar nacional = 46,1 kg) y nuliparidad; b) concepcionales: bajo incremento de peso materno (< 25 percentilo = 8 kg), bajo intervalo intergenésico (< 12 meses), anemia (< 10 g/l) y c) ambientales: hábito de fumar y control prenatal tardío (primer control después de la 20ª semana).

Para el análisis estadístico se calcularon las distribuciones de frecuencia para cada factor materno según sexo y condición de crecimiento fetal normal vs RCIU. La contrastación de hipótesis se realizó mediante test de t previo análisis de homocedasticidad de varianzas mediante prueba de Breslow. Las diferencias porcentuales entre medias (DPM) de peso se estandarizaron según la fórmula:

$$DPM = 100 * (X\sigma - X\eta) / DS\sigma$$

donde $X\sigma$ es la media de peso al nacer en varones, $X\eta$ la media de peso al nacer en niñas y $DS\sigma$ desvío estándar de varo-

nes. La DPM resulta un índice de variación del DS ya que relaciona el crecimiento del sexo femenino tomando como referencia intra poblacional al sexo masculino, estandarizando las diferencias entre medias en términos porcentuales e incluyendo el DS como medida de dispersión a efectos de disminuir el efecto aleatorio del sexo. A diferencia de score z, no se toma en cuenta la homocedasticidad de las varianzas para normalizar las curvas y comparar ambas. Como límite de confianza aceptado para rechazar la hipótesis nula se eligió el 95%.

RESULTADOS

La figura 1 muestra el proceso de selección de casos y controles a partir del universo, definiendo la conformación de los grupos de estudio. La tabla 1 indica las distribuciones de peso al nacer según los diferentes factores maternos y condición de crecimiento fetal (con y sin retardo) donde se observa pérdida de las diferencias significativas (valor de $p < 0,05$) entre niños y niñas, en el grupo RCIU vs grupo normal, en las siguientes variables: bajo nivel educativo ($p = 0,00004$ vs 0,78), baja edad materna ($p = 0,03$ vs 0,63), bajo intervalo gestacional ($p = 0,001$ vs 0,87), anemia ($p = 0,02$ vs 0,1), hábito de fumar ($p = 0,0004$ vs 0,87) y control prenatal tardío (0,00007 vs 0,45).

Las figuras 2 y 3 grafican las DPM entre sexos, considerando a las niñas como punto cero. Independientemente del factor materno adverso analizado, los recién nacidos varones que experimentaron un retardo de crecimiento fetal mostraron menor peso que las correspondientes niñas. Por el contrario, aquellos con crecimiento fetal normal fueron siempre en promedio más pesados que las niñas. Para el 80% de los factores maternos, las diferencias de las curvas de peso entre sexos con crecimiento normal fueron estadísticamente significativas al nivel del 95% de confianza. Inversamente, las curvas entre sexos con RCIU nunca mostraron diferencias estadísticas significativas.

Las DPM reflejan un fenómeno especular en el DS entre ambos grupos de neonatos: con y sin RCIU; sin embargo, las DPM resultaron bajas, de menos del 7%. En promedio las diferencias absolutas de peso al nacer entre los RCIU rondaron los 85 gramos, expresándose las mayores distancias

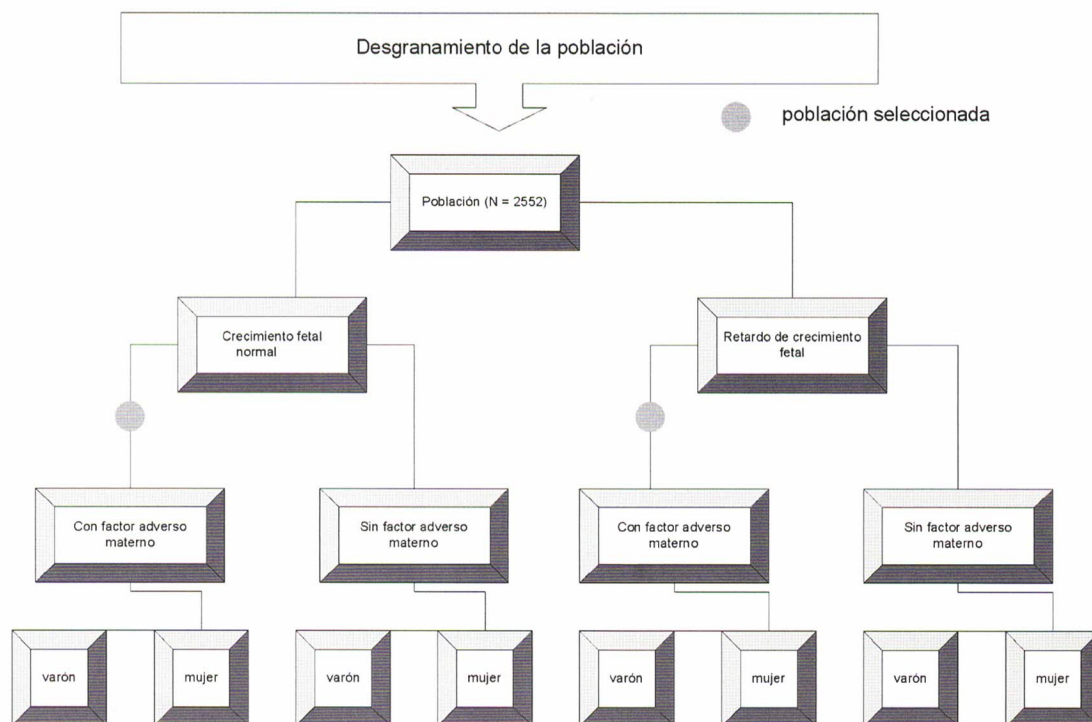


Figura 1. Composición final de la población estudiada. Selección de casos del universo.

entre los factores maternos bajo peso previo, aumento de peso durante el embarazo insuficiente, intervalo entre embarazos menor a 12 meses y anemia

DISCUSIÓN

Siguiendo un patrón compartido por el resto de los mamíferos placentarios, el *Homo sapiens* muestra diferencias morfológicas y funcionales entre sexos^{11,12}. Algunas características diferenciales de forma y tamaño se evidencian más espectacularmente durante períodos de mayor velocidad de crecimiento, como por ejemplo la pubertad².

Así, el DS se pone en evidencia en condiciones ambientales adecuadas y en cambio sufre modificaciones frente a factores adversos. Se ha comprobado que en niños que viven en situación de desnutrición subclínica crónica, algunos aspectos morfométricos como el área grasa, el pliegue del tríceps e incluso las proporciones entre largo del tronco y longitud corporal total se modifican en forma significativa^{2,13}. Dicha alteración se presenta en forma diferencial

entre sexos y los varones resultan más afectados, situación que se pone en evidencia al comparar las curvas de crecimiento de distintas dimensiones antropométricas frente al estándar. Esta inhibición dimórfica se ha estudiado, pero con menor frecuencia, en etapas prenatales en humanos¹⁴. Por ejemplo, es sabido que existe DS en la cantidad y distribución del tejido adiposo¹⁵; midiendo los niveles séricos de leptina -íntimamente relacionada con la acumulación de tejido adiposo fetal- Hart y cols han demostrado inhibición del DS en fetos con RCIU, siendo que normalmente las niñas presentan concentraciones de leptina mayores⁵.

Por otra parte, la mejor respuesta frente a hipoxia neonatal en las niñas parece tener relación con el DS del sistema neuroendocrino, ya presente en general en los vertebrados^{4,16}. Hay respuesta diferencial de adaptación y reactividad en la organización del SNC fetal¹⁷. Se ha observado en ese mismo sentido un DS en la respuesta al síndrome de distress respiratorio neonatal, algunos estudios han asociado el DS de los estrógenos con dicha respuesta diferencial; por otra parte, los andrógenos inhiben la maduración fetal

a nivel de la pleura⁹. También la presencia de andrógenos en distintas concentraciones actúan en forma diferencial en el feto y se relacionan con el DS del comportamiento⁴; los estudios de Gooren¹⁸ han mostrado que el DS en el encéfalo en presencia de andrógenos induciría el tipo de comportamiento ulterior masculino.

Estudios experimentales en ratas han puesto en evidencia que el RCIU produce inhibición del DS¹⁹, aunque tienden a conservarse los componentes neurocraneales a costo de modificar los viscerales como respuesta adaptativa. Los hallazgos de nuestro estudio muestran que independientemente del factor materno desfavorable, las niñas

Tabla 1. Distribución del peso en recién nacidos con y sin retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) de acuerdo a diferentes factores maternos adversos

Factor materno	sexo	Crecimiento fetal ($X \pm DS$)			
		RCIU	N	Normal	N
Bajo Nivel educativo	♀	2 600,0 $\pm$ 325,7	152	3 300,0 $\pm$ 431,6	1 106
	♂	2 550,0 $\pm$ 263,7	98	3 410,0 $\pm$ 459,0	1 196
t (valor p)		0,27 (0,78)		4,63 (0,00004)	
Baja Edad	♀	2 650,0 $\pm$ 279,7	63	3 200,0 $\pm$ 393,9	375
	♂	2 575,0 $\pm$ 238,7	40	3 300,0 $\pm$ 425,1	417
t (valor p)		0,47 (0,63)		4,25 (0,03)	
Nuliparidad	♀	2 599,0 $\pm$ 258,6	80	3 263,0 $\pm$ 439,1	456
	♂	2 518,1 $\pm$ 280,3	54	3 328,0 $\pm$ 442,0	491
t (valor p)		1,72 (0,08)		2,26 (0,02)	
Bajo talla	♀	2 650,0 $\pm$ 324,8	23	3 286,0 $\pm$ 426,2	192
	♂	2 600,0 $\pm$ 211,9	22	3 314,2 $\pm$ 405,3	220
t (valor p)		0,26 (0,78)		0,67 (0,50)	
Bajo peso previo	♀	2 600,0 $\pm$ 316,6	25	3 180,0 $\pm$ 363,6	82
	♂	2 500,0 $\pm$ 2198	19	3 191,2 $\pm$ 480,7	103
t (valor p)		0,27 (0,78)		0,07 (0,77)	
Bajo incremento de peso	♀	2 700,0 $\pm$ 258,6	80	3 263,0 $\pm$ 439,1	456
	♂	2 518,1 $\pm$ 280,3	54	3 328,0 $\pm$ 442,0	491
t (valor p)		1,72 (0,08)		2,26 (0,02)	
Bajo intervalo intergenésico	♀	2 650,0 $\pm$ 248,6	111	3 200,0 $\pm$ 435,1	624
	♂	2 550,0 $\pm$ 277,1	69	3 330,0 $\pm$ 442,8	670
t (valor p)		0,29 (0,87)		3,23 (0,001)	
Anemia	♀	2 534,7 $\pm$ 326,0	44	3 250,0 $\pm$ 442,3	274
	♂	2 402,3 $\pm$ 331,1	26	3 428,0 $\pm$ 454,2	286
t (valor p)		1,62 (0,10)		2,30 (0,02)	
Hábito de fumar	♀	2 575,0 $\pm$ 280,5	34	3 200,0 $\pm$ 425,5	227
	♂	2 550,0 $\pm$ 303,9	34	3 350,0 $\pm$ 421,9	246
t (valor p)		0.15 (0,87)		3,86 (0,0004)	
Control prenatal tardío	♀	2 650,0 $\pm$ 232,4	74	280,0 $\pm$ 424,6	617
	♂	2 600,0 $\pm$ 273,6	61	340,0 $\pm$ 441,3	714
t (valor p)		0,74 (0,45)		3,97 (0,00007)	

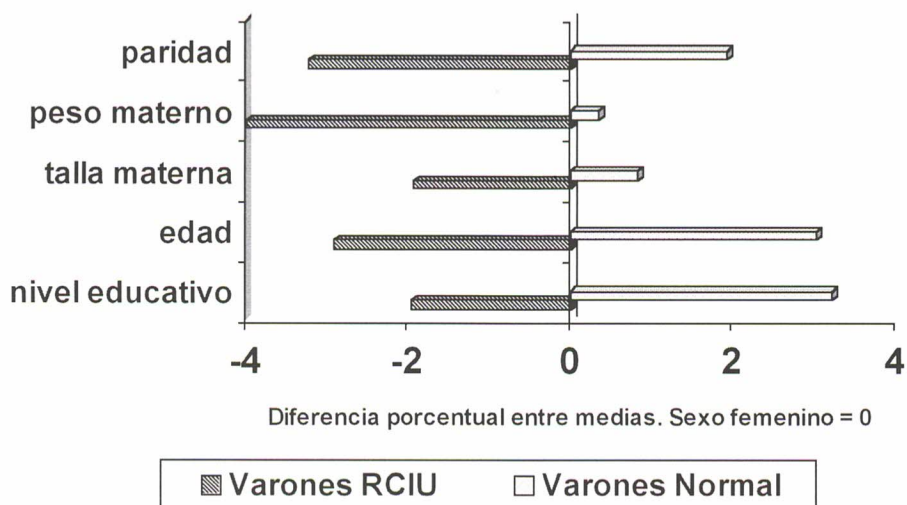


Figura 2. Diferencias porcentuales entre medias (DPM) de peso al nacer según el sexo. Niñas = 0. Factores preconceptionales

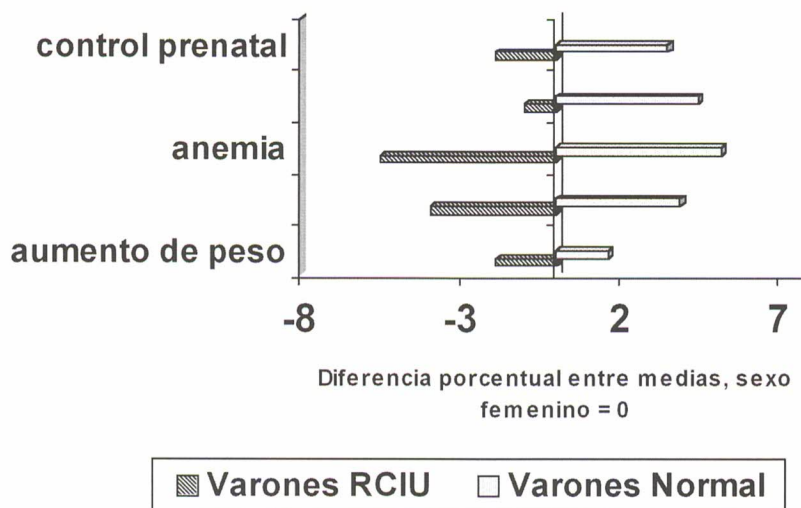


Figura 3. Diferencias porcentuales entre medias (DPM) de peso al nacer según el sexo. Niñas = 0. Factores conceptionales y ambientales.

con alteración del crecimiento fetal tuvieron siempre mayor masa corporal que los varones. La inhibición del DS queda reflejada por la ausencia de diferencias significativas entre ambas curvas de peso: masculina y femenina. Caso inverso a aquellos que sin experimentar RCIU y aún con los mismos factores maternos desfavorables, mantuvieron DS de la masa corporal. Es evidente que, siguiendo la línea de pensamiento de los trabajos citados, el RCIU actúa como factor ambiental desfavorable y ejerce ma-

yor efecto en el sexo masculino, tal como se observa en etapas postnatales de crecimiento²⁰. Estudios en poblaciones de niños pequeños, de hasta dos años, muestran como la desnutrición afecta más los niños que las niñas²¹. La explicación evolutiva afirma que este DS en la respuesta a factores disruptores de los procesos normales de crecimiento, está condicionada por mecanismos adaptativos frente a condiciones ambientales adversas, (como la escasez de nutrientes) que comprometen la sobrevivencia de la espe-

cie^{1,2,12,19}. Así, el rol de la mujer en términos reproductivos (crecimiento fetal, lactancia) es diferente y si se quiere más comprometido bioenergéticamente que el varón. Aún más, los caracteres sexuales secundarios femeninos, son en gran parte, reflejo de estas funciones. Por consiguiente, es la mujer quién debe estar mejor canalizada (homeorrexis) cuando las condiciones del entorno cambian en el sentido del deterioro. Los hallazgos del estudio apoyan la afirmación de que ya en etapas prenatales se delinea este DS de mejor eco resistencia del sexo femenino. Frente al RCIU, los fetos masculinos mostraron un deterioro relativo mayor, inhibiendo el DS normal.

Evidentemente existe un factor limitante en nuestro estudio y que es el escaso número de casos resultado de desagregar la población en distintos factores maternos adversos y sería necesario contar con una población al menos entre dos o tres veces mayor. Las diferencias halladas en término de gramos de peso al nacer son, desde el punto de vista de la clínica, poco importantes, pero demuestran que epidemiológicamente hay modificación del DS fetal cuando se altera su crecimiento ponderal in útero y debe interpretarse, siguiendo la teoría evolutiva, como respuestas adaptativas diferenciales entre sexos durante el proceso de crecimiento fetal.

REFERENCIAS

- 1.- *Stinson S*: Sex differences in enviromental sensitivity during growth and development. Yearbook of Physical Anthropology, Alan R. Liss (ed), N.Y. 1985; 123-47.
- 2.- *Puciarelli H, Carnese F, Pinotti L, et al*: Sexual dimorphism in schoolchildren of the Villa IAPI neighborhood (Quilmes, Argentina). Am J Phys Anthropol 1993; 92: 165-72.
- 3.- *Calhoun D, Oparil S*: The sexual dimorphism in high blood pressure. Cardiol Rev 1998; 6: 356-63.
- 4.- *Cooke B, Hegstrom C, Villeneuve L*: Sexual differentiation on the vertebrate brain: principles and mechanism. Front Neuroendocrinol 1998; 4: 323-62.
- 5.- *Hart C, Flozack A, Simmons R*: Modulation of the glucosae transport in fetal rat lung: a sexual dimorphism. Am J Repir Cell Moll Biol 1998; 19: 63-70.
- 6.- *Mandarim De Lacerda CA*: Morphometry of the human heart in the second and third trimester of gestation. Early Hum Dev 1993; 35: 173-82.
- 7.- *Pinchera A*: Thyroid autoimmunity and female gender. J Endocrinol Invest 1993; 16: 384-91.
- 8.- *Fujii T*: Sexual dimorphism in the brain and drug actions with special reference to sex difference. Yakubutsu Seishin Kodo 1991; 11: 17-28.
- 9.- *Catlin E, Powell SA, Mangarot T, et al*: Sex specific fetal lung development: an mullerian inhibiting substance. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 466-70.
- 10.- *Marecki B*: Sexual dimorphism of the weight of internal organs in fetal ontogenesis. Anthropol Anz 1989; 47: 175-84.
- 11.- *Lieberman L*: Normal and abnormal dimorphic patterns of growth and development. In: Hall R (ed). Sexual dimorphism in Homo sapiens. New York, Praeger 1982: 263-312.
- 12.- *Stini W*: Sexual dimorphism and nutrient reserves. In: Hall R (ed). Sexual dimorphism in Homo sapiens. New York, Praeger 1982: 391-419.
- 13.- *Bolzán A, Guimarey L, Pucciarelli H*: Crecimiento y dimorfismo sexual de escolares según la ocupación laboral paterna. Arch Lat Nutr 1993; 43: 132-8.
- 14.- *Hobbins J*: Morphometry and fetal growth. Paediatr Suppl 1997; 423: 165-8.
- 15.- *Hattori K, Numata K, Ikoma M, et al*: Sex differences in the distribution of subcutaneous and internal fat. Hum Biol 1991; 63: 53-63.
- 16.- *Simons RA, Gounis AS, Bangalore SA, et al*: Intrauterine growth retardation: fetal glucose transport is diminished in lung but spared in brain. Paediatr Res 1992; 31: 59-63.
- 17.- *Klymenko TM*: Accounting for sexual dimorphism in neonatology. Lik Sprava 1999; 6: 73-5.
- 18.- *Goornen L, Kruisver F*: Androgens and male behaviour. Moll Cell Endocrinol 2002; 30: 31-40.
- 19.- *Oyhenart EE, Muñe M, Puciarelli H*: Influence of intrauterine blood supply on cranial growth and sexual dimorphism at birth. Growth, Develop & Aging 1998; 62: 87-98.
- 20.- *Orden A, Puciarelli H, Muñe M, et al*: Influencia de la desnutrición sobre el tamaño y la forma del cráneo de la rata Wistar. Rev Arg Antropol Biol 1999; 2: 151-62.
- 21.- *Ranieri J, Oyhenart E, Rodrigo A*: Influencia de la nutrición sobre la diferenciación sexual. Rev Arg Antropol Biol 1999; 2: 123-34.