

COMENTARIOS

Cuidado con el sexo débil: no te acerques demasiado a tu hermano gemelo

En un artículo previo¹, nos sumamos a una crónica de estudios en los que se lamentaba el riesgo de ser un bebé varón, en particular los que son de peso muy bajo al nacer (PMBN). También sugerimos que “el intento de la naturaleza” con respecto a lo que habíamos descrito como un “proceso natural predispuesto en contra de los niños (una selección precoz de los progenitores menos adaptables o idóneos), o una acción afirmativa de las niñas (una preservación precoz del segmento de la población más importante para dar a luz y criar a la siguiente generación)” seguiría siendo oscuro hasta que se dilucidaran los mecanismos biológicos que contribuyen al fenómeno. Con este fin, en las páginas electrónicas de PEDIATRICS de este mes, Shinwell et al² han hecho una contribución a los estudios publicados que da que pensar presentando datos derivados de la circunstancia de la gemelaridad, que sugieren que el feto masculino “lo provoca en sí mismo” y, en la situación de la gemelaridad, también puede “provocarlo en su inocente pareja en el útero materno” aun cuando sea una niña. Sin embargo, en nuestra opinión, en último término, el artículo es difícil de interpretar por lo que resulta menos fácil aceptar sus conclusiones.

Aunque el estudio está basado en la población, la muestra no incluye todos los embarazos; en realidad, la muestra se basa en el peso al nacer más que en la edad gestacional (se excluyeron los pares de gemelos siempre que cualquiera de ambos tuviera un peso inferior a 500 g o superior a 1.500 g). El uso del peso al nacer como el único criterio da lugar a una representación excesiva de los lactantes pequeños para la fecha y un sesgo de selección que diferiría entre embarazos únicos y gemelares, y quizá también entre diferentes grupos de gemelos. Este problema no se resuelve excluyendo a los lactantes de más de 34 semanas de gestación, una edad gestacional a la que un pequeño porcentaje de fetos masculinos o femeninos de embarazos monofetales en la población sana han tenido un peso al nacer ≤ 1.500 g³. La utilización del peso al nacer en los criterios de inclusión puede producir efectos impredecibles y quizá importantes sobre los resultados.

En este estudio también es problemático el ajuste de las posibles variables de confusión, un problema que a menudo resulta confuso para médicos e investigadores clínicos. Una variable de confusión se asocia tanto con la variable que se está investigando (en este caso, el sexo del feto) como con el criterio de valoración analizado (p. ej., la mortalidad), ya sea como causa o como medida indirecta de la causa, pero no como un efecto de la enfermedad. Además, una variable de confusión no debe considerarse parte de la vía causal mediante la que se analiza la variable en investigación e influye en el resultado⁴. En la evaluación del efecto del sexo sobre el resultado en los análisis de los embarazos monofetales y de los embarazos gemelares del mismo sexo, los investigadores efectuaron un ajuste para un elevado número de factores que consideraron como potenciales variables de confusión, incluida la reanimación en el momento de nacer, la rotura prematura de membranas, la corioamnionitis, la hemorragia anteparto y la cesárea. Sin embargo, el ajuste para la reanimación en el momento de nacer no es apropiado si el feto de sexo masculino compromete el resultado aumentando la necesidad de efectuar estas maniobras al nacer. Igualmente, si el feto masculino tiene más probabilidad de desarrollar: a) septicemia si se produce rotura prematura de membranas o corioamnionitis materna; b) lesión isquémica hipóxica si aparece una hemorragia anteparto, o c) síndrome del distrés respiratorio (SDR) o taquipnea transitoria grave después de la cesárea, el ajuste de estas variables sería inapropiado y distorsionaría (es decir, ajustaría en exceso) los valores de la *odds ratio* (OR) o el riesgo relativo hacia cero. No se efectuaron ajustes para gemelos de diferente sexo porque los análisis del mencionado estudio implicaban fetos masculinos y femeninos dados a luz por la misma mujer. Como consecuencia, en los análisis de embarazos de un solo feto y de gemelos del mismo sexo el ajuste en exceso en los análisis tendría tendencia a reducir la diferencia entre embarazos de un solo feto y de gemelos de sexo diferente y entre gemelos del mismo sexo y gemelos de sexo diferente en sus OR de los resultados adversos. Esto haría que las diferencias observadas fueran incluso más impresionantes. Sin embargo, al igual que para el número de variables de este estudio, con frecuencia no queda claro qué variables son variables de confusión y si el ajuste de estas variables aumentaría o disminuiría por artefactos la OR o el riesgo relativo de un resultado adverso.

Por estas y otras razones, los análisis estadísticos son complejos y difíciles de interpretar. La necesidad de tener en cuenta la correlación interclase difiere para los

Las opiniones expresadas en estos comentarios son las de los autores y no necesariamente las de la American Academy of Pediatrics o sus comités.

embarazos de gemelos del mismo sexo y de sexo diferente, y no está claro cómo se efectuaron los análisis y cómo se abordó esta diferencia en el cálculo de las OR, intervalo de confianza del 95% y valores de p para las diferentes comparaciones. Puesto que los ajustes son decisivos para los resultados, es decepcionante que los investigadores no hayan proporcionado más información (en el texto o en un apéndice) indicando exactamente cómo efectuaron los análisis. También es decepcionante que no proporcionen los resultados de los análisis más simples ajustados exclusivamente para las variables con más probabilidades de ser verdaderos factores de confusión.

No obstante, el artículo sigue dando que pensar acerca del intento de la naturaleza. Parece ser que el feto femenino llega a encontrarse en una "situación de desventaja" por la asociación con su hermano fetal. Si fuera verdad lo contrario, el feto masculino gozaría de la ventaja de su asociación con su hermana fetal, confiriendo una ventaja al feto femenino. Con independencia de que pueda tratarse de un mal "humor masculino", no parece agravarse, ya que los embarazos gemelares de fetos masculinos no parecen manifestar una doble desventaja. Sin embargo, carecemos de datos para mitigar el temor de que en un embarazo de trillizos el feto femenino con dos fetos masculinos pueda tener mucho más de lo que preocuparse. Shinwell et al² apuestan por las influencias hormonales específicas de sexo en el desarrollo pulmonar fetal como explicación de la incidencia diferencial de la morbilidad respiratoria entre ambos sexos. Especulan además que puede compartirse la predisposición hormonal del feto masculino, que crea la desventaja, "masculinizando" por tanto el desarrollo pulmonar del feto femenino. Este último fenómeno sugiere un efecto de "falsificación" de la testosterona o de alguna otra sustancia inhibidora mülleriana de tipo hormonal (MIS), porque a priori no parecería existir ninguna razón por la que un feto femenino no pudiera "feminizar" a uno masculino confiriendo un desarrollo pulmonar acelerado para una edad gestacional dada (una previsible). Sin embargo, el feto femenino parece relativamente impermeable a la influencia maléfica del feto masculino, preservando una mejor supervivencia para una edad gesta-

cional dada y evitando la mayor parte de lesiones, en particular las neurológicas. Se llega a la conclusión de que el varón es el sexo débil, y que la naturaleza no puede acortar la distancia de la inferioridad con números absolutos. Por último, es importante recordar que, por tentador que sea utilizarlos, los modelos de regresión logística no proporcionan una receta para las tomas de decisión individuales. Además, si tenemos en cuenta la gravedad de la enfermedad⁵, niños y niñas no serían tan diferentes en términos de vulnerabilidades, al menos, como recién nacidos. De momento, la vieja canción de cuna sigue albergando cierto grado de verdad biológica cuando sugiere que los niños están hechos de "serpientes, caracoles y cola de cachorro de perro", y las niñas de "azúcar, especias y todo lo que es bonito"* y, como es natural, las niñas maduran antes y todavía viven más tiempo. Quizá la naturaleza sabe algo que nosotros desconocemos y todavía nos queda algo más que aprender acerca del intento de la naturaleza.

DAVID K. STEVENSON, MD^a, Y JON E. TYSON, MPH^b
^aDivision of Neonatal and Developmental Medicine, Department of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, Estados Unidos; ^bDepartment of Pediatrics, University of Texas Medical School, Houston, Texas, Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stevenson DK, Verter J, Fanaroff AA, et al. Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000; 83:F182-5.
2. Shinwell ES, Reichman B, Lerner-Geva L, et al. "Masculinizing" effect on respiratory morbidity in girls from unlike-sex preterm twins: a possible transchorionic paracrine effect. Pediatrics. 2007;120(3). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/120/3/e447
3. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. Pediatrics. 2001;108(2). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/2/e35
4. Rothman KJ. Epidemiology: an introduction. New York, NY: Oxford University Press; 2002:108.
5. Richardson DK, Phibbs CS, Gray JE, McCormick MC, Workman-Daniels K, Goldmann DA. Birth weight and illness severity: independent predictors of neonatal mortality. Pediatrics. 1993;91:969-75.

* Es decir la letra de una canción de cuna llamada "What folks are made of" atribuida al poeta inglés Robert Southey (1774-1843).