

## Epigenética, sexo masculino y enfermedades neonatales

### Epigenetic, male sex and neonatal disease

Vilma Inés Tamayo Pérez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4827-4978>

Andrés Armando Morilla Guzmán<sup>2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4796-1752>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Higiene Epidemiología y Microbiología (INHEM). La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital Materno Infantil “Dr. Ángel Arturo Aballí”. La Habana, Cuba

\*Autor para la correspondencia: [andres.morilla@infomed.sld.cu](mailto:andres.morilla@infomed.sld.cu)

## RESUMEN

**Introducción:** Estudios recientes han demostrado diferencias entre el sexo femenino y el masculino y su influencia en aspectos básicos de la biología, los cuales podrían influir a su vez, en la etiología y fisiopatología de enfermedades en la etapa neonatal. Es conocido que los cambios en la regulación epigenética por factores que afectan la exposición del cortisol fetal muestra efectos específicos según el tipo de sexo.

**Objetivo:** Determinar la posible relación entre los cambios epigenéticos, el sexo masculino y las enfermedades neonatales.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed, Scielo, LILACS y en la plataforma Clínica Key entre los años 2017-2020, en idioma inglés y español. Se utilizaron diferentes palabras clave como diferencias sexuales, sexo masculino, epigenética y enfermedades neonatales.

**Análisis e integración de la información:** En esta revisión se abordan aspectos como la epigenética en el desarrollo humano y su relación con el sexo, el papel de la placenta y su relación con el sexo fetal, las complicaciones perinatales y su relación con el sexo masculino. Además, se abordan las afecciones respiratorias, las afecciones neurológicas y otras de la etapa neonatal vinculadas con el sexo y la posible relación con los mecanismos epigenéticos.

**Conclusiones:** El sexo masculino es un factor predisponente en la prevalencia de determinadas enfermedades neonatales. La epigenética puede estar involucrada en la aparición de muchas

enfermedades neonatales moduladas por el sexo por mecanismos aun no bien esclarecidos. Investigaciones futuras pudieran arrojar mayor conocimiento sobre la etiopatogenia de estas enfermedades y su forma de abordarlas.

**Palabras clave:** diferencias sexuales; sexo masculino; epigenética y enfermedades neonatales.

## ABSTRACT

**Introduction:** Recent studies have confirmed differences among the female and male sex and their influence in basic aspects of biology, which can also impact in the etiology and physiopathology of diseases in the neonatal stage. It is known that changes in the epigenetic regulation due to factors that affect the exposition to fetal cortisol show specific effects according to the type of sex.

**Objective:** Determine the possible relation among the epigenetic changes, male sex and the neonatal diseases.

**Methods:** It was carried out a bibliographic search in Pubmed, Scielo, LILACS and in the platform called Clínica Key, in the period 2017-2020, in English and Spanish languages. The following key words were used: sexual differences, male sex, epigenetic and neonatal diseases.

**Analysis and Integration of the information:** This review deals with aspects as epigenetic in human development and its relation with sex, the role of placenta and its relation with fetal sex, perinatal complications and their relation with male sex. In addition, the review also mentions respiratory conditions, neurologic conditions and others of the neonatal stage related with sex and the possible relation with epigenetic mechanisms.

**Conclusions:** Male sex is a predisposing factor in the prevalence of certain neonatal diseases. Epigenetic can be involved in the onset of many neonatal diseases modulated by the sex due to mechanisms that are not clear yet. Future researches might show more knowledge on the etiopathogenesis of these disease and the way to approach them.

**Keywords:** sex differences; males sex; epigenetic and neonatal diseases.

Recibido: 12/06/2021

Aceptado: 05/07/2021

## Introducción

Existen diferencias en la incidencia de las enfermedades de los recién nacidos según sus características generales, tales como la edad gestacional, el peso al nacer, el sexo y la raza, consideradas como variables biológicas.<sup>(1)</sup>

Por ejemplo, se ha demostrado que la enterocolitis necrotizante es más frecuente en los recién nacidos pretérminos,<sup>(2)</sup> al igual que el síndrome de dificultad respiratoria<sup>(3)</sup> y la hemorragia intraventricular, entre otras.<sup>(4)</sup> El peso al nacer puede predecir algunas de las enfermedades del recién nacido, ya sea bajo peso o macrosómico,<sup>(5)</sup> este último tiene más probabilidades de presentar hipoglicemia y policitemia entre otras complicaciones frecuentes<sup>(6)</sup> y la raza que, en algunos países como en EE. UU., los afroamericanos han mostrado mayor mortalidad y morbilidad que los blancos no hispanos, aunque esta diferencia étnica se ha visto determinada por mayor índice de prematuridad vinculada a factores socioeconómicos desfavorables.<sup>(7)</sup>

Se ha evidenciado las diferencias que existen entre ambos sexos y su influencia en aspectos básicos de la biología humana como el metabolismo, la composición celular y la actividad inmunológica,<sup>(8)</sup> los cuales podrían influir a su vez, en la etiología y fisiopatología de un gran número de enfermedades en la etapa neonatal.

Varias investigaciones han planteado que los recién nacidos del sexo masculino tienen más complicaciones perinatales comparados con las hembras y lo consideran como un factor de riesgo independiente,<sup>(9,10)</sup> se ha mostrado además, una diferencia en las curvas de crecimiento intrauterino y las posnatales, mayores en el sexo masculino, por lo que tienen mayor índice de masa corporal, lo que se ha asociado a una inadecuada adaptación nutricional posnatal, alteraciones del tránsito durante el trabajo de parto, mayor necesidad de instrumentaciones y evaluación de Apgar bajo.<sup>(11)</sup>

Las diferencias entre ambos sexos referente a las enfermedades acaecidas en el periodo neonatal pueden repercutir en la salud posterior, varios estudios han tratado de explicar estas divergencias, pero cada una tiene diferentes factores implicados en su etiopatogenia, algunos de ellos pueden coincidir, aunque sus mecanismos no sean completamente similares.<sup>(12)</sup>

El funcionamiento inadecuado de los principales procesos fisiológicos durante el embarazo por factores ambientales, puede impactar negativamente en la regulación de los mecanismos epigenéticos en la regulación de la expresión de los genes. Es conocido que los cambios en la regulación epigenética por factores que afectan la exposición del cortisol fetal muestra efectos específicos según el tipo de sexo del feto, aunque los mecanismos que influyen en la afectación fetal aún no están bien esclarecidos.<sup>(13)</sup>

Teniendo en cuenta las diferencias de la morbilidad en el sexo masculino, se realizó este estudio para determinar la posible relación entre los cambios epigenéticos, el sexo masculino y las enfermedades neonatales.

## Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en fuentes primarias de información en Pubmed, Scielo, LILACS y en la plataforma Clínica Key entre los años 2017 y 2020, en idioma inglés y español, sobre

la relación entre el sexo, como factor de riesgo en la aparición de enfermedades neonatales y la relación con los mecanismos epigenéticos. Se excluyeron en esta revisión aquellas enfermedades genéticas relacionadas con los cromosomas sexuales y las que afectan propiamente a los genitales masculinos por razones obvias. Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía revisada. Se examinaron artículos originales y de revisión, además capítulos de libros relacionados con el tema. Se descartaron aquellos artículos no pertinentes o que tuvieran deficiencias metodológicas notables. Se utilizaron diferentes palabras clave como diferencias sexuales, sexo masculino, epigenética y enfermedades neonatales.

## **Análisis e integración de la información**

### **La epigenética en el desarrollo humano y su relación con el sexo**

Se han descrito varios mecanismos que explican las diferencias entre ambos sexos y su influencia en los cambios epigenéticos como los que intervienen en la impronta o la inactivación del cromosoma X. La contribución de la epigenética para el inicio del desarrollo humano influye desde antes de la fertilización, cuando diferentes factores modifican potencialmente la transcripción del ovocito materno. El epigenoma está siempre cambiando, pero tiene diferentes momentos críticos en la vida como son: el periodo fetal, la etapa neonatal, la pubertad y la tercera edad, en cuyos momentos es más susceptible a cambios en su regulación.<sup>(14)</sup>

Las modificaciones epigenéticas son alteraciones heredables en la actividad y la expresión de los genes, lo cual no involucra cambios en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN). Los mecanismos principales que inducen tales modificaciones son la metilación directa del ADN, la modificación química de las histonas y la expresión anormal de ácido ribonucleico (ARN).<sup>(12)</sup>

Las señales moleculares provenientes del medio intra- y extracelular, reconocidas por los receptores nucleares, desencadenan la expresión de genes y por tanto la síntesis de nuevas proteínas, lo cual lleva secuencialmente al desarrollo celular, tisular y orgánico del embrión y el feto.<sup>(15)</sup>

Hasta la fecha, los modelos en animales y los estudios en humanos tienen identificado una asociación convincente entre el impacto del medio ambiente, los cambios durante el embarazo, el sexo de la descendencia y el riesgo de enfermedades durante la primera infancia. Las adversidades prenatales afectan el ambiente intrauterino por mecanismos endocrinos e inmunológicos. Existen respuestas específicas en dependencia del sexo que han estado identificadas como un riesgo para el feto en vías de desarrollo y para la infancia.<sup>(12)</sup>

### **Papel de la placenta y su relación con el sexo fetal**

Las evidencias experimentales y epidemiológicas han demostrado que las modificaciones del ambiente intrauterino pueden acarrear consecuencias deletéreas para los

individuos, los mecanismos que subyacen a este fenómeno están determinados por múltiples factores y en este sentido la placenta, es el órgano por excelencia que media entre el ambiente materno y fetal, por lo tanto, las alteraciones en su función metabólica y endocrina impactan directamente en el desarrollo fetal y juega un papel decisivo en la programación epigenética.<sup>(15)</sup>

La placenta produce citocinas y hormonas que influyen en la fisiología materna y el desarrollo fetal. La función placentaria puede ser afectada por factores medioambientales que pueden alterar la expresión del epigenoma placentario y la expresión genética en dependencia del sexo del feto.<sup>(12)</sup> El dimorfismo sexual afecta el resultado final de la programación fetal debido a la diferente expresión génica y respuesta a los esteroides sexuales de los fetos masculinos y femeninos, que les confieren diferentes grados de susceptibilidad a los estímulos ambientales.<sup>(15)</sup>

Los fetos masculinos tienen mayor riesgo de retardo en el crecimiento, incluye el crecimiento del cerebro, al estar expuestos a un determinado daño prenatal; las bases de esta observación pueden involucrar a los cambios epigenéticos placentarios que implican a la enzima DNA metiltransferasa y el efecto diferente del metabolismo de la serotonina que favorecen la resiliencia de las hembras con respecto a los varones en la respuesta a los esteroides.<sup>(16)</sup>

Los mecanismos por los cuales el feto masculino tiene predisposición a tener nacimiento con complicaciones y ocurrir antes del término de la gestación en poblaciones de bajo riesgo es desconocido, pero se proponen algunas teorías y dentro de ellas está la reacción de la placenta de los fetos masculinos de manera diferente a los eventos adversos.

Un estudio encuentra mayor infiltración de células plasmáticas y procesos inflamatorios crónicos, con más elevado nivel de citocinas proinflamatorias en las placentas de los fetos varones, lo que puede relacionarse con el nacimiento prematuro<sup>(17)</sup> y en otra investigación se menciona que los fetos masculinos tienen más lesiones severas histopatológicas a nivel placentario por mayor producción de endotoxinas, además de tener una mayor respuesta a la exposición placentaria de eventos adversos, lo que hace variar los perfiles epigenéticos.<sup>(10)</sup>

El estrés metabólico antenatal y las infecciones representan un riesgo para la salud fetal transmitida a través de la placenta. Existe una diferencia entre ambos sexos en cuanto a los cambios del medio materno y se ha descrito una mayor respuesta en el feto del sexo masculino en estos aspectos, a los que se añaden las diferencias en la transcripción de algunos genes relacionados con el sistema inmune según el sexo y receptores reconocedores de patógenos.<sup>(18)</sup>

Los autores consideran que existe un dimorfismo sexual en el desarrollo y maduración de diferentes órganos y sistemas que pone en desventaja a los recién nacidos varones al tener mayor morbilidad. El sexo fetal puede modular algunas funciones de la placenta que pueden, a su vez, modificar los mecanismos epigenéticos.

## Complicaciones perinatales y su relación con el sexo masculino

Se ha reconocido que el sexo masculino es un factor de riesgo para la encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) durante el periodo perinatal y se ha demostrado que tienen dos veces más riesgo de anoxia prenatal.<sup>(19)</sup>

*Medina Ticoná*<sup>(6)</sup> informa en un estudio en macrosómicos, un predominio del sexo masculino asociados a resultados obstétricos adversos como mayor índice de cesárea y mayor incidencia en los neonatos con trauma al nacer, necesidad de reanimación, broncoaspiración de meconio, asfixia perinatal e hipoglicemia; otros estudios también muestran complicaciones similares.<sup>(20,21)</sup>

El sexo masculino se ha relacionado también con un mayor índice de prematuridad y la presencia de prolapsos y nudos reales del cordón umbilical, por lo que se ha considerado como un factor de riesgo independiente para las complicaciones perinatales.<sup>(22)</sup>

Diferentes estudios coinciden al afirmar que el nacimiento por cesárea es más frecuente en los varones que en las hembras, esta vía elimina la posibilidad de liberación de mediadores que favorecen la maduración pulmonar cuando ocurre el parto vaginal y la reabsorción de un tercio del líquido pulmonar que es favorecido también durante este modo de nacimiento,<sup>(23)</sup> por tales motivos el nacimiento por cesárea incrementa la probabilidad de dificultad respiratoria en los recién nacidos,<sup>(24)</sup> además, que en este modo de nacimiento se altera la microbiota con la subsecuente disbiosis microbiana que incrementa las complicaciones del recién nacido.<sup>(25)</sup>

### Afecciones respiratorias

El sexo masculino aumenta el riesgo de ingresos en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) por entidades respiratorias.<sup>(26)</sup> Se ha demostrado que los recién nacidos pretérminos masculinos tienen más necesidad de ventilación mecánica que las hembras, al igual que mayor tiempo en asistencia respiratoria, mayor índice de síndrome de dificultad respiratoria, necesidad de oxígeno suplementario, uso de surfactante exógeno y presencia de bloqueo aéreo.<sup>(27)</sup>

Un estudio con pretérminos<sup>(28)</sup> identifica mayor incidencia de hemorragia pulmonar y dependencia de oxígeno en los varones comparado con las hembras y también un incremento en la incidencia de taquipnea transitoria y síndrome de dificultad respiratoria. Toda esta diferencia entre ambos sexos en cuanto a las afecciones respiratorias se atribuye a la diferencia de la regulación hormonal que ocurre durante el desarrollo fetal.<sup>(1)</sup>

La influencia hormonal en el desarrollo de los pulmones fetales ha sido uno de los aspectos más evaluados. Se ha planteado que en el sexo femenino ocurre una maduración pulmonar más temprana y un incremento en la síntesis de surfactante relacionada en parte, por la relación de estrógenos y los fibroblastos con la subsecuente transferencia de un factor de maduración al epitelio fetal y también se ha mencionado que en los varones la producción de andrógenos podría regular negativamente la maduración de los neumocitos tipo II.<sup>(29)</sup>

Cada vez se menciona más la relación entre los diferentes sexos y los cambios en la función endocrina. Estudios en animales han demostrado que las hormonas sexuales intervienen en la

disfunción respiratoria al provocar alteración en los mecanismos fisiológicos del sistema nervioso central, por afectación de la función del eje hipotálamo hipofisario.<sup>(30)</sup>

Existen otras causas que motivan la diferencia entre ambos sexos en cuanto a las afecciones respiratorias y se han propuesto algunas teorías, una de ellas se basa en el diferente crecimiento de las vías aéreas con un menor diámetro de y menor tamaño pulmonar en los varones, fenómeno conocido como disinapsis.<sup>(26)</sup>

Un estudio reciente que se basó en las variaciones epigenéticas de la metilación del DNA, demostró una mayor velocidad de maduración en las hembras al compararlo con los varones y relacionó esta diferencia con la mayor frecuencia de afecciones respiratorias en los recién nacidos masculinos.<sup>(31)</sup>

Hay estudios que han mostrado en varones prematuros una pobre adaptación respiratoria después del nacimiento, ya sea por tener menor distensibilidad pulmonar o por diferencias en la composición y función del surfactante pulmonar, *Chen*<sup>(32)</sup> concluyó en su estudio, que los varones a los que se les administró surfactante exógeno tuvieron una respuesta menor que las hembras por la inmadurez de su aparato respiratorio.

### Síndrome de dificultad respiratoria del pretérmino

El sexo masculino se ha enunciado como un factor predisponente en síndrome de dificultad respiratoria del pretérmino (SDRpt), al igual que el nacimiento por cesárea la cual, como se mencionó, es la vía de nacimiento más frecuente en este sexo.<sup>(33)</sup>

Se ha mencionado que los andrógenos, retrasan la maduración pulmonar e inhiben la síntesis de surfactante y favorece la aparición de esta entidad,<sup>(34,35)</sup> esta hormona provoca alteración del factor de crecimiento epidérmico y transforma el factor de crecimiento epidérmico  $\beta 1$ , lo que lleva a la disminución de la actividad de estos factores de transcripción en las células alveolares tipo II y disminución de la producción de surfactante. De manera contraria, se ha mostrado que los estrógenos en las hembras, influyen en el desarrollo pulmonar, la elasticidad pulmonar y la producción de surfactante. La detección de los receptores  $\beta$  de estrógenos en las hembras provoca un incremento en el tamaño de los alveolos, lo cual explica también la diferencia entre ambos sexos.

En las hembras existe menor resistencia de las vías aéreas debido a la presencia más temprana de surfactante en los alveolos, lo que permite una mejor relación ventilación perfusión a nivel alveolar en este sexo. Se ha determinado que las hembras tienen, antes que los varones, una mejor relación de lecitina/esfingomielina y presencia de fosfatidilglicerol en los alveolos pulmonares, elementos que conforman el surfactante pulmonar.<sup>(1)</sup>

Estudios recientes relacionan el exceso de líquido pulmonar y las alteraciones de los mecanismos imbricados en el retardo de su reabsorción con la fisiopatología del SDRpt, considerando el papel del líquido pulmonar como elemento que influye en la inadecuada función del sistema



surfactante. Los trastornos del transporte epitelial de Na<sup>+</sup> en el alveolo provoca acumulación del líquido pulmonar lo cual compromete el intercambio alveolo capilar, lo que favorece la incidencia de SDRpt. Las hembras desde el estado sacular del desarrollo pulmonar fetal tienen mayor actividad en la transportación de Na<sup>+</sup> que los varones y existe una disminución de estrógenos y progesterona en los pacientes con SDRpt, lo que reduce el aclaramiento del líquido pulmonar por las diferencias en la elevada expresión de mRNA de los canales epiteliales de Na<sup>+</sup> y la relación Na/KATPasa en las células del epitelio distal del pulmón fetal.<sup>(36)</sup>

### Neumotórax

Algunos estudios han mostrado mayor incidencia de esta forma de bloqueo aéreo en los varones que en las hembras,<sup>(37,38)</sup> pero también estos niños tienen más factores de riesgo implicados en la etiología de esta entidad, como son mayor índice de prematuridad, más necesidad de reanimación al nacer, mayor incidencia de síndrome de dificultad respiratoria, además de más necesidad y tiempo de ventilación mecánica.<sup>(39,40)</sup>

### Taquipnea transitoria del recién nacido

La taquipnea transitoria es otra causa frecuente de dificultad respiratoria, en la cual el sexo masculino se encuentra involucrado entre los factores de riesgo. El nacimiento por cesárea y la ausencia de las fuerzas mecánicas que contribuyen a la eliminación del líquido pulmonar al paso por el canal del parto, no son las causas más importantes en la fisiopatología de esta entidad.<sup>(41)</sup> Durante el parto, las mayores concentraciones de adrenalina, glucocorticoides y otras hormonas causan una transición de los epitelios pulmonares de un fenotipo secretor a un fenotipo reabsortivo.

La activación de los canales endoteliales de sodio (ENaC, por sus siglas en inglés) de la superficie apical de las células epiteliales tipo II del pulmón transportan sodio y agua del espacio alveolar al interior de las células, luego, el sodio es movilizado activamente de la célula de tipo II al intersticio por la bomba de sodio-potasio (Na/KATPasa), lo que causa el movimiento pasivo de agua, que entonces es reabsorbida hacia la circulación pulmonar y los linfáticos pulmonares.<sup>(42)</sup>

Estos mecanismos están disminuidos en el sexo masculino por acción de los andrógenos, además de que existe una mayor cantidad de líquido pulmonar en los varones comparado con las hembras, lo cual hace más frecuente esta entidad en este sexo.<sup>(26)</sup>

### Displasia broncopulmonar

*Kotecha* y otros,<sup>(26)</sup> hacen referencia a la relación entre el sexo masculino y la displasia broncopulmonar. La mayor incidencia en este sexo ha sido descrita en varias ocasiones, pero aún se desconocen sus causas.<sup>(38)</sup>

Los datos reportados muestran más énfasis en el papel que juega el estrés oxidativo e inflamatorio<sup>(43)</sup> y su asociación con la corioamnionitis en el desarrollo del SDRpt y su posterior



daño pulmonar<sup>(44)</sup> sobre el cual se han enunciado algunos elementos etiológicos, como aspectos genéticos, inflamación e infección fetal, carencias nutricionales y el uso de corticoides; factores prenatales y posnatales o extrínsecos, como el uso de oxígeno y el estrés oxidativo, empleo de ventilación mecánica, la deficiencia nutricional, la relación entre infección e inflamación, la inadecuada administración de líquidos, la reapertura del conducto arterioso y la insuficiencia adrenal.<sup>(45)</sup> Algunos de estos mecanismos se han descrito con más frecuencia en el sexo masculino y por eso mayor incidencia de esta entidad.<sup>(46)</sup>

### Hipertensión pulmonar persistente

Otra de las afecciones respiratorias más frecuentes en el sexo masculino es la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido que se ha mencionado como factor de riesgo. El desarrollo de la vascularización pulmonar puede verse afectado por influencias ambientales, placentarias, tóxicas u otras. Se ha considerado que existen eventos intrauterinos que afectan el crecimiento vascular, la reactividad y la estructura pulmonar, además, en la fisiopatología de esta entidad se imbrican otros factores que se han relacionado también con el sexo masculino como la macrosomía fetal, el nacimiento por cesárea y la prematuridad<sup>(47)</sup> y también puede estar asociada a otras afecciones relacionadas con los varones como el síndrome de dificultad respiratoria y la asfixia perinatal.<sup>(48)</sup>

Se ha planteado una incidencia mayor de hemorragia pulmonar en los varones,<sup>(49)</sup> la cual pudiera relacionarse con la prematuridad y la asfixia perinatal, entre otras entidades que pudieran favorecer la aparición de esta afección respiratoria.

Otras enfermedades respiratorias menos frecuentes se han relacionado también con el sexo masculino como la hernia diafragmática congénita con una relación de 1,4-1,6:1 con respecto al sexo femenino, el enfisema lobar congénito 3 veces más frecuente en los varones<sup>(49)</sup> y la linfangiectasia pulmonar congénita que es una forma rara de disfunción linfática pulmonar,<sup>(50)</sup> entidades en las cuales pudieran estar imbricados aspectos epigenéticos relacionados con el sexo masculino no estudiados aún.

### Afecciones neurológicas

El recién nacido masculino está más expuesto a afecciones perinatales como restricción del crecimiento y complicaciones como distocia del parto, alteraciones del cordón umbilical, sufrimiento fetal, Apgar bajo y valores bajos de pH del cordón, todo lo cual puede repercutir en el neurodesarrollo futuro.<sup>(9)</sup> La Garde<sup>(51)</sup> hace referencia a una base de datos donde se muestra mayor número de varones con asfixia perinatal moderada y severa, lo cual pudiera contribuir a una incidencia mayor de trastornos del neurodesarrollo.

Se ha planteado la teoría de que el elevado nivel de estradiol en la etapa embrionaria temprana puede hacer más vulnerables a los varones de presentar enfermedades neurológicas.<sup>(51)</sup>

El sexo masculino ha sido descrito como un factor de riesgo independiente para las afecciones del neurodesarrollo en niños pretérminos por deficiencia en la adaptación al stress neonatal, al estado prooxidante en la placenta y las características morfológicas del cerebro.<sup>(52)</sup>

Aunque los mecanismos no están totalmente esclarecidos, existen diferencias estructurales, celulares, moleculares, hormonales y fisiológicas que pueden explicar las diferencias entre ambos sexos en la incidencia de los trastornos del neurodesarrollo después de un evento hipóxico isquémico, en la plasticidad del sistema nervioso en cuanto a la recuperación del evento e incluso en la respuesta a las intervenciones terapéuticas administradas. En todos los casos el sexo masculino muestra mayor desventaja.<sup>(16)</sup>

Un estudio reciente mostró que existe menor flujo sanguíneo cerebral en los pretérminos del sexo masculino que en las hembras, medido por métodos de espectroscopia óptica, este menor flujo hace que tengan menor metabolismo cerebral de oxígeno.<sup>(53)</sup>

*Freud* y otros,<sup>(9)</sup> hallaron que los varones, comparado con las hembras, tienen mayor riesgo de padecer de enfermedades neurológicas a largo plazo y lo atribuyen a los estrógenos, presentes en el sexo femenino, que juegan un papel protector en la encefalopatía hipóxico isquémica, a la diferencia del crecimiento neuronal descrita entre ambos sexos y a la madurez más temprana de la actividad eléctrica de la corteza cerebral.

*Barzilay*<sup>(52)</sup> menciona que se ha mostrado un mayor riesgo de afecciones neurológicas como hemorragia periventricular y leucomalacia periventricular en los recién nacidos gemelares cuando los dos son masculinos que en aquellos con ambos neonatos femeninos.

La hemorragia intraventricular se ha observado con mayor frecuencia en el sexo masculino y se ha enunciado como un factor de riesgo de esta afección,<sup>(4,54)</sup> por lo que es frecuente observar su predominio en este sexo.<sup>(38,55)</sup> Esto se podría explicar porque algunos de los factores involucrados en su etiopatogenia, como las variaciones en el flujo sanguíneo cerebral o en la hipertensión arterial sistémica son más reiterados en los varones.<sup>(56)</sup>

Se ha planteado una diferencia entre ambos sexos en cuanto a la susceptibilidad y severidad de las convulsiones en los recién nacidos, las cuales se han descrito con más frecuencia en los varones con encefalopatía hipóxico isquémica al igual que en su secuela posterior manifestada como epilepsia del lóbulo temporal, todo lo cual se ha considerado secundario a las diferencias entre ambos sexos en el desarrollo de la expresión del cotransportador del potasio-cloro 2 (KCC2, por sus siglas en inglés) y cotransportador sodio-potasio-cloro 1 (NKCC1, por sus siglas en inglés), lo que sugiere que la regulación del cloro puede estar modulado por la diferencia entre ambos sexos.<sup>(57)</sup>

Son múltiples los factores que pueden favorecer la aparición de afecciones del neurodesarrollo en el sexo masculino, algunos han sido mencionados en este artículo, como es la mayor necesidad de ventilación mecánica, y sus consecuencias.<sup>(58)</sup>

Los accidentes cerebrovasculares isquémicos arteriales perinatales como trombosis o embolias arteriales focales o multifocales son más frecuentes también en el sexo masculino y se han relacionado, en su etiología, con rotura prolongada de membranas, corioamnionitis, anomalías del cordón, partos instrumentados o en los que precisaron una cesárea de urgencia, factores que se han descrito con mayor incidencia también en este sexo.<sup>(59)</sup>

### Infecciones

Los recién nacidos del sexo masculino tienen más riesgo de padecer de enfermedades infecciosas,<sup>(38)</sup> por tener un sistema inmune más susceptible de afectarse en la etapa fetal por diferentes afecciones transmitidas a través de la placenta.

Múltiples factores de riesgo han sido reconocidos en la infección de inicio temprano, incluyen la prematuridad, la colonización materna con estreptococo del grupo B, la rotura prematura de membranas por más de 18 horas, signos maternos o síntomas de infección intraamniótica y varios factores demográficos en los neonatos masculinos.<sup>(60)</sup>

El sistema inmune ha sido una de las vías a través de la cual se ha demostrado el impacto de los fenómenos medioambientales en el feto, los cuales han tenido respuestas diferentes en ambos sexos al demostrar en los varones mayor susceptibilidad a las infecciones.<sup>(12)</sup>

Existen factores en la etapa fetal que impactan en el sistema inmunológico de los varones, lo cual tiene su consecuencia en la etapa neonatal, por lo que los recién nacidos masculinos a término tienen más riesgo de tener infecciones que las hembras.<sup>(61,62)</sup> El sexo masculino se ha descrito también como uno de los factores de riesgo de candiduria.<sup>(63)</sup>

La enterocolitis necrotizante es otra de las entidades que se ha descrito con mayor frecuencia en los varones.<sup>(16,38.)</sup> Los principales factores involucrados en su etiopatogenia son la inmadurez intestinal, la alimentación enteral, el microbioma intestinal, la inflamación y el daño celular por isquemia-reperfusión.<sup>(64)</sup> En esta entidad se han planteado múltiples factores de riesgo, entre los cuales se ha incluido una posible variación genética y otros como la prematuridad y el bajo peso al nacer, que se han relacionado con mayor frecuencia del sexo masculino.<sup>(65)</sup>

### Otras afecciones de la etapa neonatal

Otras entidades de la etapa neonatal se han descrito con mayor prevalencia en el sexo masculino, algunas con mayor frecuencia citadas solo por determinados autores, entre ellas, la retinopatía de la prematuridad<sup>(16)</sup> que se considera debido a las diferencias del flujo sanguíneo entre ambos sexos y a mayor concentración de citocinas proinflamatorias como factor angiogénico durante el embarazo en los recién nacidos masculinos.<sup>(66)</sup>

Se concluye que el sexo masculino es un factor predisponente en la prevalencia de determinadas enfermedades neonatales. La epigenética puede estar involucrada en la aparición de muchas enfermedades neonatales moduladas por el sexo por mecanismos aun no bien esclarecidos,

investigaciones futuras sobre estos aspectos pudieran arrojar mayor conocimiento sobre la etiopatogenia de estas enfermedades y su forma de abordarlas.

## Referencias bibliográficas

1. Townsel CD, Emmer SF, Campbell WA, Hussain N. Gender. Differences in respiratory morbidity and mortality of preterm neonates. *Front Pediatr*. 2017 [acceso 27/04/2019];5:6. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2017.00006/full>
2. Knell J, Han S M, Jaksic T, Modi B P. Current status of necrotizing enterocolitis. *Current Problems in Surgery*. 2019 [acceso 27/04/2019];56:11-38 Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S001138401830234X>
3. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, te Pas A, *et al*. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome 2019 Update. *Neonatology*. 2019 [acceso 13/12/2019];115:432-50. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/499361>
4. Rojas Mondragón C, Vidaña Pérez D, Serna Guerrero MÁ, Martina Luna M, Iglesias Leboreiro J, Bernárdez Zapata I. Factores perinatales asociados con el desarrollo de hemorragia intraventricular en recién nacidos. *Acta Méd Grupo Ángeles*. 2019 [acceso 13/12/2019];17(3):237-42. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2019/am193g.pdf>
5. Ghosh RE, Berild JD, Sterrantino AF, Toledano MB, Hansell AL. Birth weight trends in England and Wales (1986-2012): babies are getting heavier. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 [acceso 13 /12/ 2019];103:F264-F270. Disponible en: <https://fn.bmj.com/content/103/3/F264>
6. Medina Ticona JC, Ticona Rendón M. Características y morbimortalidad del recién nacido con alto peso al nacer en el hospital Hipólito Unanue de Tacna. 2014-2018. *Rev Hosp Tacna*. 2018 [acceso 27/04/2019];93:36-41 Disponible en: <http://www.revista.hospitaltacna.gob.pe/index.php/revista2018/article/view/93/57>
7. Paneth N, Thompson T. Epidemiología neonatal y perinatal. En: Gleason C A, Juul SE, editors. *Enfermedades del recién nacido*. España: Elsevier;2018. p.1-10e3.
8. Massey SC, Whitmire P, Doyle TE, Ippolito JE, Mrugala MM, Hu LS, *et al*. Sex Matters in Health and Disease: a review of biological sex differences with an emphasis on glioma. *Peer J Preprints* 2019 [acceso 3/07/2019];1-20. Disponible en: <https://peerj.com/preprints/27716/>
9. Freud A, Sheiner E, Wainstock T, Landau D, Walfisch A. Gender Affects Long-Term Neurological Outcome of Neonates. *Pediatric Neurol*. 2017 [acceso 03/07/2019];74:68-e73. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0887899417302114>

10. Tekola-Ayele F, Workalemahu T, Gorfu G, Shrestha D, Tycko B, Wapner R, *et al.* Sex differences in the associations of placental epigenetic aging with fetal growth. *Aging*. 2019 [acceso 27/04/2019];11(15):5412-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6710059/>
11. Galjaard S, Ameye L, Lees CC, Pexsters A, Bourne T, Timmerman D, *et al.* Sex differences in fetal growth and immediate birth outcomes in a low-risk Caucasian population. *Biol Sex Differenc*. 2019 [acceso 10/09/2019];10:48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6734449/>
12. Zazara DE, Arck PC. Developmental origin and sex-specific risk for infections and immune diseases later in life. *Seminars Immunopathol*. 2019 [acceso 13/12/2019];41:137-51. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00281-018-0713-x>
13. Bosquet Enlow M, Bollati V, Sideridis G, Flom D, Hoxha M, Hacker M, *et al.* Sex differences in effects of maternal risk and protective factors in childhood and pregnancy on newborn telomere length. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 [acceso 10/09/2019];95:74-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6109592/>
14. Schierding W, Vickers MH, O'Sullivan JM, Cutfield WS. Epigenetics In: Polin RA, Abman SH, Rowitch DH, Benitz WE, Fox WW, editors. *Fetal and neonatal physiology*. 5ta ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2017 p. 89-100e.
15. Blanco Pereira ME, Gonzáles Gil A, Luna Ceballos E, Almeida Torre L, Torres Del Valle D, Bethencourt Herrera E A. Epigenética y ontogenia humana, baluarte inestimable en la promoción de salud y prevención de enfermedad. *Rev. méd. electrón*. 2019 [acceso 13/12/2019];41(4):959-78. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S168418242019000400959](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168418242019000400959)
16. Rosenkrantz TS, Hussain Z, Fitch RH. Sex Differences in Brain Injury and Repair in Newborn Infants: Clinical Evidence and Biological Mechanisms. *Front Pediatr*. 2019 [acceso 13/12/2019];7(211):1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6606734/>
17. Teoh PJ, Ridout A, Seed P, Tribe RM, Shennan AH. Gender and preterm birth: Is male fetal gender a clinically important risk factor for preterm birth in high-risk women?. *Eur J Obstet Gynecol Reproduc Biol*. 2018 [acceso 10/09/2019];225:155-9. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0301211518301982>
18. Barke TL, Money KM, Du L, Serezani A, Gannon M, Mirnics K, *et al.* Sex modifies placental gene expression in response to metabolic and inflammatory stress. *Nano Spring*. 2019 [acceso 13/12/2019];78:1-9. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1s2.0S0143400419300402?returnurl=null&eferrer=null>

19. Charriaut-Marlangue C, Besson VC, Baud O. Sexually dimorphic outcomes after neonatal stroke and hypoxia-ischemia. *Int J Mol Sci.* 2018 [acceso 10/09/2019];19:61. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/1/61/htm>
20. Agudelo-Espital V, Parra-Sosall BE, Restrepo-Mesa SL. Factores asociados a la macrosomía fetal. *Rev Saude Pública.* 2019 [acceso 13/12/2019];53:100 Disponible en: <https://www.scielo.org/article/rsp/2019.v53/100/es/>
21. Jutta Pahlitzsch TM, Hanne L, Henrich W, Weichert A. Influence of foetal macrosomia on the neonatal and maternal birth outcome. *Geburtsh Frauenheilk* 2019 [acceso 13/12/2019];79:1191-8 Disponible en: <https://www.thiemeconnect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-0880-6182?articleLanguage=en>
22. Lorente-Pozo S, Parra-Llorca A, Torres B, Torres-Cuevas I, Nuñez-Ramiro A, Cernada M, et al. influence of sex on gestational complications, fetal-to-neonatal transition, and postnatal adaptation. *Front Pediatr.* 2018 [acceso 10/09/2019];6:63. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00063/full>
23. Hyeon Kim J, Min Lee S, Hwan Lee Y. Risk factors for respiratory distress syndrome in full-term neonates. *Yeungnam Univ J Med.* 2018 [acceso 10/09/2019];35(2):187-91 Disponible en: <https://www.e-yujm.org/journal/view.php?doi=10.12701/yujm.2018.35.2.187>
24. Montoya-Williams D, Lemas DJ, Spiryda L, Patel K, Carney OO, Neu J, et al. The Neonatal microbiome and its partial role in mediating the association between birth by cesarean section and adverse pediatric outcomes. *Neonatology.* 2018 [acceso 14/04/2019];114:103-11. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/487102>
25. Kotecha SJ, Lowe J, Kotecha S. Does the sex of the preterm baby affect respiratory outcomes? *Breathe.* 2018 [acceso 14/04/2019];14(2):100-7 Disponible en: <https://breathe.ersjournals.com/content/14/2/100.short>
26. Townsel CD, Emmer SF, Campbell WA, Hussain N. Gender differences in respiratory morbidity and mortality of preterm neonates. *Front Pediatr.* 2017 [acceso 14/04/2019];5(6):1-6. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2017.00006/full>
27. Wallace ME, Mendola P, Kim SS, Epps B N, Chen Z, Smarr M, et al. Racial/ethnic differences in preterm perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 [acceso 14/04/2019];216(3):306.e1-306.e12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5572800/pdf/nihms897361.pdf>
28. Ito M, Tamura M, Namba F. Neonatal Research Network of Japan. Role of sex in morbidity and mortality of very premature neonates. *Pediatr Internat.* 2017 [acceso 14/04/2019];59:898-905. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ped.13320>



29. Rousseau JP, Tenorio-Lopes L, Baldy C, Janes TA, Fournier S, Kinkead R. On the origins of sex-based differences in respiratory disorders: Lessons and hypotheses from stress neuroendocrinology in developing rats. *Respirat Physiol Neurobiol.* 2017 [acceso 14/04/2019];245:105-21. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S1569904817300277>
30. Knight AK, Smith AK, Conneely KN, Dalach P, Loke YJ, Cheong JL, *et al.* Relationship between epigenetic maturity and respiratory morbidity in preterm infants. *J Pediatr.* 2018 [acceso 14/04/2019];198:168-73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6261285/>
31. Chen C, Tian T, Liu L, Zhang J, Fu H. Gender-related efficacy of pulmonary surfactant in infants with respiratory distress syndrome A STROBE compliant study. *Medicine.* 2018 [acceso 14/04/2019];97(17):e0425. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5944534/pdf/medi-97-e0425.pdf>
32. Morilla Guzmán AA, Díaz Casañas E, Ávila Albuérne Y, Barrese Pérez Y, Fernández Limia O, Uranga Piña R. Seguridad del tratamiento con Surfacen® en recién nacidos pretérminos con síndrome de dificultad respiratoria. *Rev. cuban. pediatr.* 2019 [acceso 13/12/2019];91(2):e700 Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/700/315>
33. Kallapur SG, Jobe AH. Lung development and maturation. En: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant.* 11ma ed. Philadelphia: Elsevier;2020. p. 1124-42.
34. Haase M, Laube M, Thome UH. Sex-specific effects of sex steroids on alveolar epithelial Na transport. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2017 [acceso 14/04/2019];312:L405-L414 Disponible en: [https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/ajplung.00275.2016?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/ajplung.00275.2016?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed)
35. Laube M, Riedel D, Ackermann B, Haase M, Thome UH. Glucocorticoids equally stimulate epithelial Na<sup>+</sup> transport in male and female fetal alveolar cells. *Int J Mol Sci.* 2020 [acceso 25/01/2020];21:57 Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/1/57>
36. Murphy MC, Heiring C, Doglioni N, Trevisanuto D, Blennow M, Bohlin K, *et al.* Effect of needle aspiration of pneumothorax on subsequent chest drain insertion in newborns. A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2018 [acceso 14/04/2019];172(7):664-9. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2680949>
37. Boghossian NS, Geraci M, Edwards EM, Horbar JD. Sex differences in mortality and morbidity of infants born at less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics.* 2018 [acceso 14/04/2019];142(6):e20182352. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/142/6/e20182352.long>



38. Hadzic D, Skokic F, Husaric E, Alihodzic H, Softic D, Kovacevic D. Risk Factors and outcome of neonatal pneumothorax in Tuzla Canton. *Mater Sociomed.* 2019 [acceso 13/12/2019];31(1):66-70 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6511380/>
39. Vibedeá L, Vibedeá E, Bendtsen M, Pedersen L, Ebbesen F. Neonatal pneumothorax: A descriptive regional Danish study. *Neonatology.* 2017 [acceso 14/04/2019];111:303-8. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/453029>
40. Hagen E, Chu A, Lew C. Transient tachypnea of the newborn. *Neo Rev.* 2017 [acceso 14/04/2019];18(3):e141-e148. Disponible en: <http://neoreviews.aappublications.org/content/18/3/e141>
41. Parker TA, Kinsella JP. Trastornos respiratorios del recién nacido a término. En: Gleason CA, Juul SE, editors. *Enfermedades del recién nacido.* España: Elsevier; 2018. p. 1-10e3.
42. Nguyen L, Castro O, De Dios R, Sandoval J, McKenna S, Wright C J. Sex-differences in LPS-induced neonatal lung injury. *Scientific Rep.* 2019 [acceso 13/12/2019];9:8514. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-44955-0>
43. Metcalfe A, Lisonkova S, Sabr Y, Stritzke A, Joseph KS. Neonatal respiratory morbidity following exposure to chorioamnionitis. *BMC Pediatr.* 2017 [acceso 14/04/2019];17:128. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5436447/>
44. Sola A, Fariña D, Mir R, Golombek S, Miembros del Consenso Clínico de la Sociedad Ibero-Americana de Neonatología (SIBEN). Recomendaciones del VIII Consenso Clínico de SIBEN para la Displasia Broncopulmonar. *Neo Rev.* 2018 [acceso 14/03/2020];19(11):e712-e734. Disponible en: <https://neoreviews.aappublications.org/content/neoreviews/19/11/e712.full.pdf>
45. Bancalari E, Claure N, Jobe AH, Laughon MM. Definitions and Diagnostic Criteria of Bronchopulmonary Dysplasia: Clin Res Implications. In: Bancalari E, Keszler M, Davis PG, Polin RA, editors. *The Newborn Lung: Neonatology Questions And Controversies.* Philadelphia, Pa: Elsevier;2019. p.115-29.
46. Steinhorn RH, Abman SH. Hipertensión pulmonar persistente. En: Gleason CA, Juul SE, editors. *Enfermedades del recién nacido.* España: Elsevier;2018. p. 768-78e4.
47. Golombek S, Sola A, Lemus L, Miembros del Consenso de SIBEN. Recomendaciones del VI Consenso Clínico de SIBEN para la Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido. *Neo Rev.* 2017 [acceso 14/04/2019];18(5):e327-e344. Disponible en: <http://neoreviews.aappublications.org/content/neoreviews/18/5/e327.full.pdf>
48. Crowley MA. Neonatal respiratory disorders. En: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh M C. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant.* 11ma ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p.1203-30.

49. Keller BA., Hirose S, Farmer DL. Trastornos quirúrgicos del tórax y las vías respiratorias. En: Gleason CA, Juul SE, editores. Enfermedades del recién nacido. España: Elsevier; 2018. p. 695-723e9.
50. La Garde RP, Cheung PY, Yaskina M, Lee TF, O'Reilly M, Schmölzer G M. Sex Differences between female and male newborn piglets during asphyxia, resuscitation, and recovery. *Front Pediatr.* 2019 [acceso 13/12/2019];7:290. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31380324>
51. Barzilay B, Shirman N, Bibi H, Abu-Kishk I. Newborn gender as a predictor of neonatal outcome in mixed gender twins born with very low birth weight. *BMC Pediatr.* 2019 [acceso14/04/2019];19:328. Disponible en: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-019-1713-2>
52. Macedo I, Pereira-da-Silva L, Brito L, Cardoso M. Male sex is an independent risk factor for poor neurodevelopmental outcome at 20 months' corrected age, in human milk-fed very preterm infants: a cohort study. *Einstein (São Paulo).* 2019 [acceso 13/12/2019];17(3):1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6559779/>
53. Farzam P, Buckley EM, Lin PY, Hagan K, Grant PE, Inder TE, *et al.* Shedding light on the neonatal brain: probing cerebral hemodynamics by diffuse optical spectroscopic methods. *Scientific Rep.* 2017 [acceso 14/04/2019];7:15786. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5693925/pdf/41598\\_2017\\_Article\\_15995.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5693925/pdf/41598_2017_Article_15995.pdf)
54. Yap V, Perlman JM. Intraventricular hemorrhage and white matter injury in the preterm infant. In: Perlman JM, Cilio MR, Polin RA, editors. *Neurology: Neonatology Questions and Controversies*. 3era ed. Philadelphia, PA: Elsevier;2019. p.27-46.
55. Zea-Vera A, Turín CG, Rueda MS, Guillén-Pinto D, Medina-Alva P, Tori A, *et al.* Hemorragia Intraventricular y leucomalacia periventricular en neonatos de bajo peso al nacer en tres hospitales de Lima, Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Publica.* 2019 [acceso 13/12/2019];36(3):448-53 Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpmesp/2019.v36n3/448-453/es/>
56. Kipnis PA, Sullivan BJ, Kadam SD. Sex-dependent signaling pathways underlying seizure susceptibility and the Role of chloride cotransporters. *Cmells* 2019 [acceso 13/12/2019];8:448. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6562404/>
57. Rainaldi MA, Perlman JM. Neurologic Effects of Respiratory Support. In: Goldsmith, JP, Karotkin, EH, Keszler M, Suresh GK, editors. *Assisted ventilation of the neonate: an evidence-based approach to newborn respiratory care*. 6ta ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. p. 451-458e2.
58. McAdams RM, Traudt CM. Lesión cerebral en el recién nacido a término. En: Gleason CA, Juul SE, editors. *Enfermedades del recién nacido*. España: Elsevier; 2018. p. 897-909e4.

59. Good PI, Hooven TA. Evaluating newborns at risk for early-onset sepsis. *Pediatr Clin N Am*. 2019 [acceso 13/12/2019];66:321-31. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0031395518301901>
60. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017 [acceso 14 /04/2019];390:1770-80. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0140673617310024>
61. Guo D, Cao X, Ou S L, Dongxin LM, Yao Z. Neonatal colonization of group B Streptococcus in China: Prevalence, antimicrobial resistance, serotypes, and molecular characterization. *Am J Infect Control*. 2018 [acceso 14/04/2019];46:e19-e24 Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/search/mortalidad%2520neonatal%2520y%2520sexo/%7B%22facetquery%22:%5B%22+contenttype:JL%22,%22pubdate:24M%22%5D%7D>
62. Escribano García C, Montejo Vicente MM, Izquierdo Caballero R, Samaniego Fernández CM, Marín Uruena SI, Infante López ME, *et al*. Observación clínica de recién nacidos con factores de riesgo infeccioso, una práctica segura. *An Pediatr (Barc)*. 2018 [acceso 14/04/2019];88(5):239-45. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1s2.0S1695403317302047?returnurl=null&referrer=null>
63. Kaufman DA, Manzoni P. Fungal and Protozoal Infections of the Neonate. En: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant*. 11ma ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.p.809-43
64. Eaton S, Rees CM, Hall NJ. Current Research on the Epidemiology, Pathogenesis, and Management of necrotizing enterocolitis. *Neonatology*. 2017 [acceso 14/04/2019];111:423-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159%2F000458462>
65. Cotten CM. Modifiable Risk Factors in Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2019 [acceso 14/04/2019];46:129-43. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0095510818314362>
66. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan P, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Sur Ophthal*. 2018 [acceso 14/04/2019];63:618-37. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0039625717303260>

### Conflicto de intereses

Los autores de este artículo declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

### Contribución delos autores



*Vilma Inés Tamayo*: conceptualización; curación de datos; metodología; diseño de la investigación; redacción- borrador original; redacción - revisión y edición.

*Andrés Armando Morilla Guzmán*: conceptualización; curación de datos; redacción- borrador original; redacción - revisión y edición.