

Diferencias de sexo en la canalización del crecimiento y del desarrollo infantil: un ejemplo de regulación genética

Sex differences in the canalization of child growth and development: An example of genetic regulation

Dr. Horacio Lejarraga^a

RESUMEN

Ante una enfermedad o carencia nutricional, la curva de crecimiento puede desviarse del percentil que recorrería, y cuando el daño es neutralizado, hay una fuerza reguladora que tiende a restaurar su trayectoria. Este fenómeno, llamado crecimiento compensatorio o *catch-up*, es un ejemplo de canalización del crecimiento. Las niñas se ven favorecidas respecto de los niños porque, ante un mismo daño, su crecimiento (y también su desarrollo psicomotor) se desvía menos que el de los niños. Esta diferencia también se expresa en una mayor prevalencia masculina de retraso del desarrollo en general y de algunos trastornos del desarrollo, como trastorno del espectro autista y parálisis cerebral, entre otros. La mortalidad infantil es menor en niñas a todas las edades y la esperanza de vida es varios años mayor en mujeres en todos los países. La causa de estas diferencias a favor de las niñas tiene un fuerte componente genético y enriquece la interpretación de estudios clínicos y epidemiológicos.

Palabras clave: canalización, crecimiento y desarrollo, diferencias sexuales, epidemiología.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e473>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e473>

- a. Profesor honorario de la Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Horacio Lejarraga:
cursotesis07@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 11-2-2021
Aceptado: 20-4-2021

Cómo citar: Lejarraga H. Diferencias de sexo en la canalización del crecimiento y del desarrollo infantil: un ejemplo de regulación genética. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e473-e479.

CANALIZACIÓN DEL CRECIMIENTO

Las niñas están mejor canalizadas que los niños.

Esta simple frase encierra un concepto muy importante que, si bien es conocido en las ciencias biológicas en general, no lo es tanto en pediatría. No obstante, es un concepto biológico que ayuda a la adecuada interpretación de fenómenos clínicos

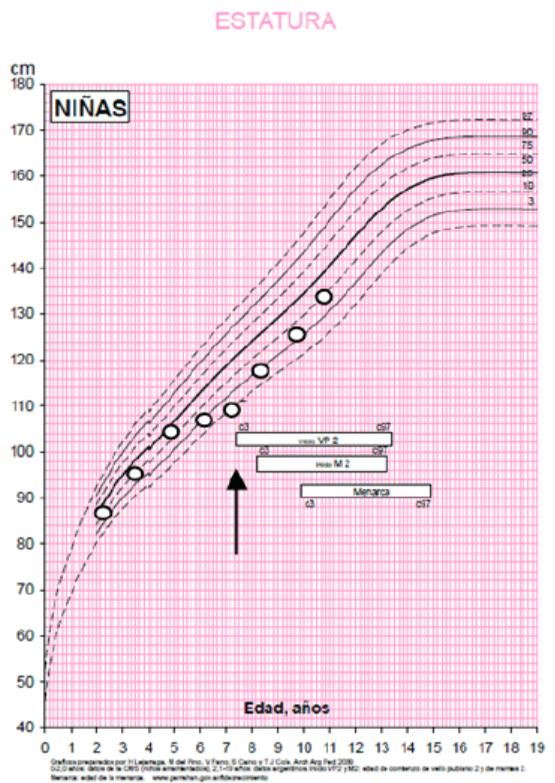
y epidemiológicos de salud infantil. Esta es la razón por la cual resulta de interés hacer una breve descripción sobre ese ejemplo de regulación genética.

Si se grafican las curvas de crecimiento en estatura de un niño o una niña, se observa que, entre los 2 y los 10 años aproximadamente, ambos crecen en forma paralela y a lo largo de los canales de percentiles. Esta tendencia a permanecer en el mismo canal se llama *canalización*.¹ En la *Figura 1* se muestra la curva de una niña con un crecimiento normal, paralelo y a lo largo del percentil 25 aproximadamente, entre los 2 y los 5 años, edad en que comenzó con un cuadro de hipotiroidismo debido a una tiroides lingual, que hizo que desviara su curva por debajo de los límites normales. Una vez diagnosticada y tratada adecuadamente, la niña acelera su velocidad de crecimiento por encima de los valores normales, hasta que la estatura de la niña alcanza el percentil que ocupaba antes de su enfermedad.

Esta recuperación, crecimiento compensatorio o *catch-up*,¹ es un ejemplo de canalización, que muestra que hay una fuerza que mantiene la curva del niño dentro de un canal de crecimiento y que, si se desvía por alguna causa, al desaparecer el daño, esa fuerza restaura la posición de la curva, orientándola hacia su trayectoria previa.

Hay literatura disponible sobre *catch-up*²⁻⁶ y todavía se investiga sobre sus mecanismos subyacentes,^{7,8} pero indudablemente, hay una fuerza

FIGURA 1. Curva de estatura de una niña con hipotiroidismo adquirido por tiroides lingual, antes y después del tratamiento



Fuente: observación personal.

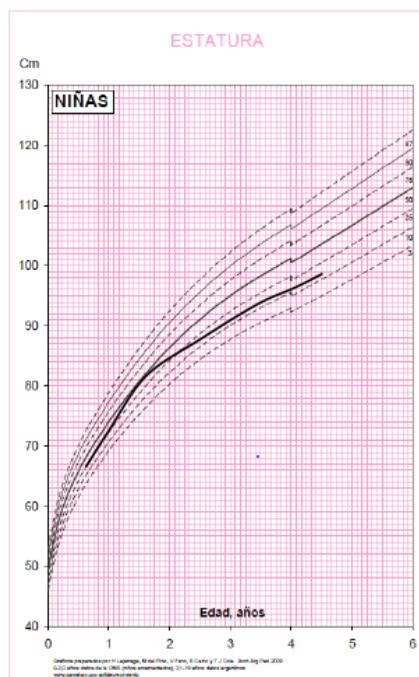
regulatoria que tiende a preservar el crecimiento (y el desarrollo) en un canal determinado.

En este artículo se hace hincapié en lo que ocurre en la etapa previa: la del retraso del crecimiento (y del desarrollo) en relación con las diferencias de sexo, es decir, la diferente respuesta que niños y niñas tienen frente al mismo agente. En la Figura 2 se muestra la curva de un niño y la de su hermana que padecieron en el mismo momento una diarrea prolongada de etiología nunca aclarada, que tardó un largo tiempo en resolverse.

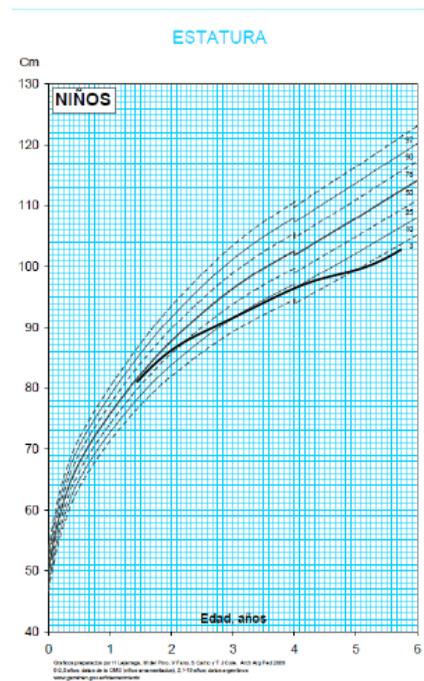
En el caso del niño, la curva de crecimiento se desvió en forma mucho más marcada que la de la niña. Frente a la misma situación, la niña canalizó mejor su curva que el niño. Para desviar la curva de crecimiento de una niña, se necesita un daño de mayor intensidad que para desviar la de un niño.

Este es un ejemplo clínico, pero el fenómeno se observa también en investigaciones epidemiológicas.⁹ En 16 estudios antropométricos hechos en África subsahariana, todos los resultados reflejan una mayor prevalencia de niños con talla baja que de niñas con talla baja.¹⁰ La diferencia a favor de las niñas se mantiene constante en los países analizados. Este es solo un ejemplo de lo encontrado en todas las encuestas antropométricas revisadas. Si bien se trata de un

FIGURA 2. Curvas de crecimiento de dos hermanos con diarrea crónica



Fuente: observación personal.



fenómeno universal, independiente de la región, hay algunas excepciones. Cuando no se observa predominio en el sexo femenino, o se observa el resultado inverso, es necesario buscar una razón, que puede ser que algunas sociedades privilegian, como valor social, la crianza de varones sobre la de las niñas.¹¹ En ocasiones, la inversión de las diferencias de sexo no tiene una explicación clara.¹² De todas maneras, se puede decir que la mayor prevalencia de niños con afectación del crecimiento frente a daños generalizados es universal. Los adolescentes varones que estuvieron expuestos a irradiación prenatal por las bombas atómicas de Hiroshima y de Nagasaki mostraron más retraso del crecimiento que las adolescentes mujeres.¹³

Hay trabajos más recientes publicados en el extranjero que muestran similares resultados,¹⁴ pero el estudio antropométrico seguramente más importante de la historia auxológica de nuestro país (y tal vez una de las muestras más grandes del mundo) ha sido el realizado por Nuñez et al., en 2016.¹⁵ En el período 2004-2015 se implementaron en la Argentina dos planes de cobertura y asistencia de salud: el Plan Nacer y el Plan Sumar (de 2005 a 2013), que cubrieron, entre otros, a niños menores de 6 años. Se midió el peso y la estatura a 1,5 millones de niños de 0 a

5 años. Se analizaron en total unos 13 millones de datos antropométricos. Además de encontrarse una reducción del 46 % del porcentaje de niños con talla baja y con bajo peso a lo largo de todo el período evaluado, en todos los años de estudio se halló una prevalencia mayor de talla baja y bajo peso en los niños. En la *Tabla 1* se muestran estas diferencias.

A lo largo de todos los años de implementación de los programas, se observa una reducción progresiva de la prevalencia de talla baja a medida que pasan los años, pero la diferencia de prevalencia a favor de las niñas es constante.

LA CANALIZACIÓN DEL DESARROLLO

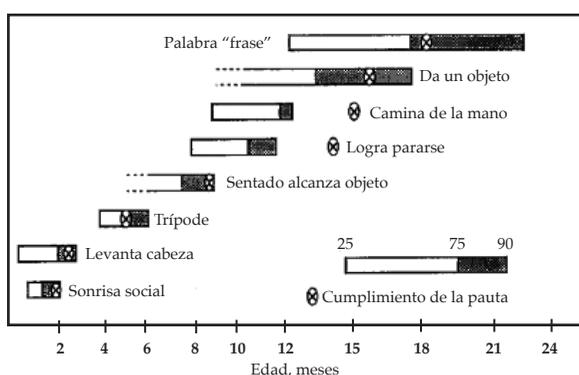
La canalización también se observa en el desarrollo psicomotor, aunque por alguna razón no ha suscitado tanto interés en la literatura. También en esta área es posible imaginar que hay un canal a lo largo del cual el niño va madurando, con un *tempo* más rápido o más lento.¹⁶

En la *Figura 3* se muestra la edad de cumplimiento de algunas pautas de desarrollo en un niño cuya familia experimentó una mudanza traumática de casa y de ciudad, con repercusiones graves en la armonía familiar (crisis de angustia y depresión materna) y también en el desarrollo del niño.¹⁷

Las cruces marcan la edad en que el niño alcanzó la pauta, mientras que los rectángulos muestran el rango de edad en que se cumplen normalmente, según la referencia nacional.¹⁸ El borde derecho del rectángulo representa el percentil 90 de la edad de cumplimiento; el borde izquierdo de la parte sombreada, el percentil 75, y el borde izquierdo del rectángulo, el percentil 25.

Hasta los 7 meses, el niño alcanzaba las pautas madurativas a las edades habituales: tenía los 2 meses adquirió la sonrisa social; a los 3 meses, sostuvo la cabeza; y se sentó a los 6. Pero cuando tenía 7 meses, el padre perdió su trabajo, hubo una crisis familiar, la madre se enfermó y toda la familia (con 2 hijos más) debió mudarse de casa y de ciudad. A partir de ese momento, el niño detuvo, literalmente, su desarrollo. Esta detención duró varios meses, hasta que a los 16 meses

FIGURA 3. Ejemplo de recanalización en el desarrollo psicomotor



Fuente: Lejarraga, 2004.¹⁶

TABLA 1. Prevalencia (%) de niños con talla baja, por sexo

Año	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Niños	22,0	20,4	18,9	17,6	16,4	15,3	14,3	13,4	12,7
Niñas	19,2	17,6	16,2	14,8	13,0	12,5	11,5	10,7	9,9

Fuente: Nuñez y col., 2016.¹⁴

el padre consiguió un nuevo trabajo; la salud materna se restauró y mejoró sustancialmente la situación familiar, en especial la de la madre. El niño aceleró su desarrollo y comenzó a cumplir rápidamente las pautas retrasadas. Esta aceleración del *tempo* (velocidad de maduración) también es una muestra de canalización.

Otra forma de evaluar la prevalencia de problemas de desarrollo es estudiar la proporción de niños que en una comunidad no pasan la Prueba Nacional de Pesquisa (PRUNAPE). Esta prueba está destinada a la detección de problemas inaparentes de desarrollo en niños menores de 6 años,¹⁹ y ha sido usada en varios estudios en el país. En uno de ellos, se administró a una muestra de comunidades que viven en ambientes desfavorecidos (con alto índice de familias con necesidades básicas insatisfechas [NBI]) en 14 municipios de la cuenca Matanza Riachuelo y fue llevada a cabo por la Dirección General de Salud Ambiental de la Autoridad de Cuenca Matanza Riachuelo (ACUMAR).²⁰

Se observa una diferencia notable en la prevalencia de niños que no pasan la PRUNAPE. Frente a ambientes desfavorables, las niñas son menos influenciadas que los niños y logran mantener mejor su canal de desarrollo.

En otra encuesta llevada a cabo también por la Dirección General de Salud Ambiental de la ACUMAR en 2014, en poblaciones con alta proporción de familias con NBI de La Matanza y de Florencio Varela, se encontró una mayor prevalencia de niños que no pasaron la PRUNAPE que de niñas (39,7 % contra 29,7 %

respectivamente). Este también es un hallazgo generalizado.^{21,22}

La mayor vulnerabilidad de los niños varones también se expresa en la mayor prevalencia que se observa en muchos trastornos del desarrollo (lenguaje, trastornos de la atención, autismo, parálisis cerebral).²³⁻²⁷ Hay algunos trastornos en los que estas diferencias no se observan, como ocurre en los trastornos cognitivos, en la depresión infantil,^{28,29} y en el desempeño académico.³⁰ Si hay algunas diferencias, no son sistemáticas ni a predominio de un sexo determinado. Hay quienes investigaron si las niñas que mostraban puntajes más elevados de habilidades motrices que los niños estaban siendo influenciadas por las actitudes de los padres. Este estudio evidenció que la actitud de los padres puede tener una cierta influencia estimulando las diferencias, pero estas no pueden ser explicadas solamente por actitudes parentales.³¹

El hecho de que los hallazgos mencionados se encuentran en todas las comunidades y a todas las edades sugiere fuertemente que la causa de esta mejor canalización en favor de las niñas es de naturaleza genética. Incluso se han postulado diferencias genéticas en mecanismos fisiológicos ya presentes desde el nacimiento.³² No se sabe si esta regulación genética podría ser modulada por influencias epigenéticas.

Hay también ejemplos de que esta canalización se expresa en enfermedades ajenas al desarrollo. Muchas enfermedades son más frecuentes (y más graves) en varones como, por ejemplo, el asma, pero esta preferencia de sexo se da solo durante la infancia, porque en la adultez el cociente varón/mujer puede revertirse, y se encuentra mayor frecuencia de asma en las mujeres. Se ha argumentado que este cambio de cociente se debe a que el asma es de aparición más tardía en niñas.³³ A su vez, hay otras enfermedades que afectan con mayor frecuencia y gravedad a las mujeres, de manera tal que no corresponde extender el concepto de canalización a todas las enfermedades de los niños.

TABLA 2. Proporción de niños que no pasan la PRUNAPE

Sexo	Total (N)	No pasan la PRUNAPE (N)	(%)
Niños	701	273	38,9
Niñas	640	182	28,4

PRUNAPE: Prueba Nacional de Pesquisa.

Fuente: Encuesta ENUDPAT I. DGSA, ACUMAR, 2012.¹⁹

TABLA 3. Mortalidad infantil en la Argentina, por sexo

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Menores de 1 año	11,1	10,8	10,6	9,7	9,7	9,3
Varones	11,9	11,8	11,5	10,6	10,7	10,2
Mujeres	10,1	9,8	9,5	8,6	8,7	8,6

Fuente: INDEC (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos). Indicadores de salud. Diciembre. Ministerio de Salud. Estadísticas vitales. Información básica. Argentina 2018. N.º 62. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. 2019.³⁴

Pero las diferencias de sexo en favor de las niñas no se limitan a la canalización del crecimiento y desarrollo y a la incidencia de algunas enfermedades, sino a otros aspectos igualmente importantes de la salud, como son la mortalidad y la esperanza de vida. La mortalidad general siempre es mayor en hombres que en mujeres,³⁴ pero, aunque se intenten esbozar argumentos causativos de carácter ambiental para explicarla, estos se derrumban cuando se observa una mayor mortalidad masculina está también presente en niños y aun en lactantes. La *Tabla 3* muestra la mortalidad infantil en la Argentina entre el 2014 y el 2019.³⁴

Las diferencias de mortalidad durante todos los años se mantienen constantes entre un 16 % y un 20 % a favor de las niñas. A estas cifras se debe agregar que todos los años nacen más niños que niñas, aproximadamente 106 niños por cada 100 niñas. O sea, el índice de masculinidad (IM = n° de varones/n° de mujeres) es alrededor de 1,06 al nacer,³⁵ y debido a que la mortalidad es mayor en varones que en mujeres a todas las edades, el IM va descendiendo con la edad, llega a 1,0 alrededor de los 20 años y sigue bajando de manera constante.

Incluso en la actual pandemia de la enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19), la enfermedad está afectando más a los varones que a las mujeres. En la *Tabla 4* se muestra la mortalidad por sexo de las 421 370 muertes por COVID-19 informadas por el Centro Nacional de Estadísticas en Salud (NCHS, por su sigla en inglés) a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por su sigla en inglés) en Estados Unidos (EE.UU.) al 30 de enero de 2021.³⁶

La predominancia en EE. UU. de muertes en varones es muy clara, con un índice de 1,19. Igual predominancia de sexo se ha encontrado en China.³⁷

Por último, para darles mayor contundencia aún a estas afirmaciones, en la *Tabla 5*, se muestra

Tabla 4. Muertes por COVID-19 informadas por el NCHS del 1 de enero 2020 al 30 de enero de 2021

Total de muertes	421 370
Mujeres	192 545
Varones	228 825

Fuente: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por su sigla en inglés) de los Estados Unidos de América.³⁷

la esperanza de vida en distintos países, por sexo y en diferentes años.

Aparte del hecho de que nuestro país tiene que mejorar mucho la esperanza de vida en relación con otros países, la diferencia a favor de las mujeres (que no es nada nuevo seguramente para muchos lectores) ocurre en todos los países y se mantiene a lo largo de todos los años considerados. Esto sí es un hecho universal sin excepciones. Las mujeres, en promedio, viven más años que los varones.

Por lo tanto, el concepto de canalización (si bien fue difundido por investigadores que se dedicaron al crecimiento y al desarrollo) se extiende más allá de estas áreas y expresa una mayor labilidad de los varones frente a algunas carencias nutricionales, a las enfermedades, a la mortalidad e incluso a una menor esperanza de vida.

CONCLUSIÓN

La idea de canalización fue introducida por Waddington en el contexto de la biología del desarrollo.³⁸ Él definió dos grandes conceptos: uno de ellos es que, desde el huevo original o cigoto, y cada grupo celular se va diferenciando en diversos tejidos, cada uno direccionado hacia una gran especialización en relación con los otros tejidos. El otro concepto considera que, si en el curso de esta diferenciación (ya sea por algún proceso interno o externo) hay algún factor que lo desvía de su camino, esta desviación es rápidamente corregida por procesos regulatorios que aún no han sido identificados. Esto ocurre no solo en el desarrollo de los tejidos, sino en todo el individuo, en la forma y el tamaño de órganos y en el cuerpo como un todo. Se desconoce la manera en que esta regulación tiene lugar, pero hay una cosa que es cierta: esta regulación es más fuerte en niñas que en niños.

Tabla 5. Esperanza de vida (años), por sexo, año 2018

País	Mujeres	Varones
Alemania	83,3	78,6
Argentina	79,9	73,1
Bolivia	74,2	68,4
Brasil	79,4	72
Canadá	84,1	79,9
Chile	82,4	77,5
España	86,3	80,7
Reino Unido	83,1	79,5

Fuente: <https://datosmacro.expansion.com/demografia/esperanza-vidapmental-tempo-2020>
<https://www.indec.gov.ar/indec/web/Nivel4-Tema-4-32-94>

Esto es verdad en humanos y en otros mamíferos.³⁹ Las niñas se desvían menos que los niños de su canal biológico y, a su vez, se recuperan (hacen *catch-up*) más rápidamente que los niños. Las razones de estas diferencias son desconocidas, pero sobre la base de todas las evidencias mostradas, se puede afirmar (junto con otros autores) que seguramente están sujetas a una fuerte influencia genética.^{40,41}

No es objetivo de este artículo describir las teorías alrededor de la canalización, pero no hay duda de que hay fuertes mecanismos regulatorios subyacentes. Estos mecanismos no han sido individualizados aún, y podrían estar mediatizados por factores moleculares, celulares, hormonales o metabólicos, aunque aún no hay demasiada evidencia sobre el tema. Quien desee brindar una comprensión y explicación de la canalización genética y sus diferencias sexuales con una perspectiva mecanicista requerirá desarrollar aproximaciones conceptuales y metodológicas que deberán integrar la genética cuantitativa y la biología del desarrollo, e incluso considerar influencias epigenéticas y empíricas.⁴²

Las diferencias de sexo en la canalización tienen una fuerte significación biológica⁴³ y deben estar siempre presentes en quienes estudian aspectos epidemiológicos de la salud infantil. ■

Agradecimientos

Agradezco a la Dra. Gabriela Obregón sus opiniones sobre el texto, a la Lic. Alicia Masautis y a la Dra. Celina Lejarraga por la revisión del manuscrito.

REFERENCIAS

- Prader A, Tanner JM, von Harnack G. Catch up growth after disease or starvation. An example of developmental canalization in man. *J Pediatr*. 1963; 62:646-59.
- Tanner JM. Fetus into man. Physical growth from conception to maturity. 2nd ed. London: Open Books; 1978.
- Tanner JM. Catch-up growth in man. *Br Med Bull*. 1981; 37(3):233-8.
- Boersma M, Wit JM. Catch up growth. *Endocr Rev*. 1997; 18(5):646-61.
- De Wit CC, Sas TCJ, Wit JM, Cutfield WS. Patterns of catch up growth. *J Pediatr*. 2013; 162(2):415-20.
- Tanner JM. Growth as a target-seeking function; catch-up and catchdown growth in man. In Falkner F, Tanner JM (eds). Human Growth. Boston: Springer; 1986. Págs.167-79.
- Ko JM, Park HK, Yang S, Hwang I. Influence of catch-up growth on IGFBP-2 levels and association between IGFBP-2 and cardiovascular risk factors in Korean children born SGA. *Endocr J*. 2012; 59(8):725-33.
- Gafni RI, Baron J. Catch-up growth: possible mechanisms. *Pediatr Nephrol*. 2000; 14(7):616-9.
- Dake SK, Solomon FB, Bobe TM, Tekle HA, et al. Predictors of stunting among children 6-59 months of age in Sodo Zuria District, South Ethiopia: a community based cross-sectional study. *BMC Nutr*. 2019; 5:23.
- Wamani H, Astrom AN, Peterson S, Tmwine JK, et al. Boys are more stunted than girls in Sub-Saharan Africa: a meta-analysis of 16 demographic and health surveys. *BMC Pediatr*. 2007; 7:17.
- Himaz R. Stunting later in childhood and outcomes as a young adult: evidence from India. *World Dev*. 2018; 104:344-57.
- Kain J, Uauy R, Vio F, Albala C. Trends in overweight and obesity prevalence in Chilean children: comparison of three definitions. *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56(3):200-4.
- Shohoji T, Pasternack B. Adolescent growth patterns in survivors exposed prenatally to the A Bomb in Hiroshima and Nagasaki. *Health Phys*. 1973; 25(1):17-27.
- Decaro JA, Decaro E, Worthman CM. Sex differences in child nutritional and immunological status 5-9 years post contact in fringe highland Papua New Guinea. *Am J Hum Biol*. 2010; 22(5):657-66.
- Nuñez PA, Fernández-Slezak D, Farall A, Szretter ME, et al. Impact of Universal Health Coverage on Child Growth and Nutrition in Argentina. *Am J Public Health*. 2016; 106(4):720-6.
- Lejarraga H, Kelmansky D, Nunes F. Tempo de desarrollo de niños de 0 a 5 años que viven bajo circunstancias ambientales desfavorables. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(2):e210-5.
- Lejarraga H. La interacción entre genética y medioambiente. En: Lejarraga H. Desarrollo del niño en contexto. Buenos Aires: Paidós; 2004. Págs.107.
- Lejarraga H, Krupitzky S, Kelmansky D, Martínez E, et al. Edad de cumplimiento de pautas de desarrollo en niños argentinos sanos menores de seis años. *Arch Argent Pediatr*. 1996; 94(6):355-67.
- Lejarraga H, Kelmansky D, Pascucci C, Salamanco G. Prueba Nacional de Pesquisa, Manual Técnico 2013. Buenos Aires: Fundación Hospital de Pediatría Garrahan; 2013.
- Lejarraga H, Pascucci MC, Masautis A, Kelmansky D, et al. Desarrollo psicomotor infantil en la Cuenca Matanza-Riachuelo: Pesquisa de problemas inaparentes del desarrollo. *Rev Argent Salud Pública*. 2014; 19(5):17-24.
- Drachler ML, Marshall TA, de Carvalho Leite JC. A continuous scale measure of child development for population-based epidemiological surveys: a preliminary study using Item Response Theory for the Denver Test. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007; 21(2):138-53.
- Lejarraga H, Menéndez A, Menzano E, Guerra L, et al. Screening for developmental problems at primary care level: a field programme in San Isidro, Argentina. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008; 22(2):180-7.
- Werling DM, Geschwind DH. Sex differences in autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol*. 2013; 26(2):146-53.
- Szatmari P, Offord DR, Boyle MH. Ontario Child Health Study: prevalence of attention deficit disorder with hyperactivity. *J Child Psychol Psychiatry*. 1989; 30(2):219-30.
- Barbarese WJ, Katusic SK, Colligan RC, Pankratz VS, et al. How common is attention-deficit/hyperactivity disorder? Incidence in a population-based birth cohort in Rochester, Minn. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156(3):217-24.
- Viding E, Spinath FM, Price TS, Bishop D, et al. Genetic and environmental influence on language impairment in 4-year-old same-sex and opposite-sex twins. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004; 45(2):315-25.
- Chounti A, Häggglund G, Wagner P, Westbom L. Sex differences in cerebral palsy incidence and functional ability: a total population study. *Acta Paediatr*. 2013; 102(7):712-7.
- Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression. *Br J Psychiatry*. 2000; 144(6):486-92.
- Ardila A, Rosselli M, Matute E, Inozemtseva O. Gender

- differences in cognitive development. *Dev Psychol.* 2011; 47(4):984-90.
30. Matthews JS, Ponitz CC, Morrison FJ. Early gender differences in self-regulation and academic achievement. *J Educ Psychol.* 2009; 101(3):689-704.
 31. Dinkel D, Snyder K. Exploring gender differences in infant motor development related to parent's promotion of play. *Infant Behav Dev.* 2020; 59:101440.
 32. Nagy E, Loveland KA, Orvos H, Molnár P. Gender-related physiologic differences in human neonates and greater vulnerability of males to developmental brain disorders. *J Genet Specif Med.* 2001; 4(1):41-9.
 33. Nicolai T, Pereszlenyiova L, Sabmina L, Reinhardt D, Von Mutius E. Longitudinal follow-up of the changing gender ratio in asthma from childhood to adulthood: role of delayed manifestation in girls. *Pediatr Allergy Immunol.* 2003; 14(4):280-3.
 34. Argentina. Ministerio de Salud. Indicadores de salud. Estadísticas vitales. Información básica: Argentina 2018. 2019;5(62). [Acceso: 20 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2020/01/Serie5Nro62.pdf>
 35. Dirección General de Estadísticas y Censos. Ministerio de hacienda y finanzas. Índice de masculinidad por grupos de edad según Circunscripción electoral. Ciudad de Buenos Aires. Años 1991- 2001. Gobierno de la ciudad de Buenos Aires. [Acceso: 20 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.estadisticaciudad.gob.ar/eyc/?p=28074>
 36. CDC. Center for disease control and prevention. Provisional Covid -19 death counts by sex, age and state. [Acceso: 4 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://data.cdc.gov/NCHS/Provisional-COVID-19-Death-Counts-by-Sex-Age-and-S/9bhg-hcku>
 37. Jang JK. Diferencias en la gravedad y la mortalidad por Covid-19 en relación con el sexo. *Front Public Health.* SIIC Salud. Textos completos autorizados [Acceso: 4 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.siicsalud.com/dato/resiiccompleto.php/163538>
 38. Waddington CH. Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature.* 1942; 150:563-5.
 39. Hallgrímsson B, Willmore K, Hall BK. Canalization, developmental stability, and morphological integration in primate limbs. *Am J Phys Anthropol.* 2002; (Suppl 35):131-58.
 40. Hallgrímsson B, Green RM, Katz DC, Fish JL, et al. The developmental genetics of canalization. *Semin Cell Dev Biol.* 2019; 88:67-79.
 41. Sharloo W. Canalization: genetic and developmental aspects. *Annu Rev Ecol Syst.* 1991; 22:65-93.
 42. Blair C, Raver CC. Child Development in the Context of Adversity: experiential canalization of brain and behavior. *Am Psychol.* 2012; 67(4):309-18.
 43. Debat V, Le Rouzic A. Canalization, a central concept in biology. *Semin Cell Dev Biol.* 2019; 88:1-3.