



ARTÍCULO ORIGINAL ORIGINAL PAPER

PESO AL NACER EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO EN DIFERENTES NIVELES DE ALTURA EN EL PERÚ

Resumen

Objetivos: Determinar el peso promedio al nacer en diferentes niveles de altura y su relación con el sexo del recién nacido. **Diseño:** Estudio descriptivo retrospectivo. **Institución:** Hospitales de EsSalud de Lima, Arequipa, Cusco, Puno y Cerro de Pasco. **Participantes:** Neonatos normales nacidos a término. **Intervenciones:** Se evaluó el peso al nacer de 19 543 neonatos normales nacidos a término, provenientes de embarazos únicos registrados en el Sistema de Información Perinatal del EsSalud, de las ciudades de Lima (150 m), Arequipa (2 340 m), Cusco (3 400 m), Puno (3 830 m) y Cerro de Pasco (4 340 m). **Principales medidas de resultados:** Peso y sexo de los recién nacidos. **Resultados:** Hubo diferencia significativa en el peso al nacer a término entre las ciudades estudiadas ($p < 0,05$). Hallamos resultados similares en los antecedentes de abortos y cesáreas, así como el sexo del recién nacido. **Conclusiones:** La diferencia entre el peso promedio de los recién nacidos a término es alrededor de 55 g en las primeras 4 ciudades, pero se incrementa entre Puno y Cerro de Pasco a aproximadamente 250 g. Se observa una reducción significativa por encima de los 2 340 m y es mucho más marcado por encima de los 4 000 m. Los neonatos masculinos tienen más peso que los femeninos a diferentes niveles de altura.

Palabras clave: Hipoxia hipobárica, altura, peso al nacer, restricción de crecimiento intrauterino.

Birth weight at term at different altitudes in Peru

ABSTRACT

Objectives: To determine birth weight at different levels of altitude and relation with sex of newborns. **Design:** Descriptive and retrospective study. **Settings:** Lima, Arequipa, Cusco, Puno and Cerro de Pasco EsSalud hospitals. **Participants:** Normal term neonates. **Interventions:** Birth weight of 19 543 normal neonates at term from normal singleton pregnancies recorded between 2001 to 2005 by the Peruvian Social Health Security Perinatal Information System database were analyzed in the cities of Lima (150 m), Arequipa (2 340 m), Cuzco (3 400 m), Puno (3 830 m) and Cerro de Pasco (4 340 m). **Main outcome measures:** Weight and sex

of newborns. **Results:** There were significant differences in newborns at term birth weight in the five cities studied ($p < 0.05$). History of abortions, and current cesarean sections and sex of newborns were similar in all groups. **Conclusions:** Difference in mean birth weight at term was around 55 g in the first four cities, but increased between Puno and Cerro de Pasco in about 250 g. Significant reduction in birth weight occurred over 2 340 m and much more over 4 000 m. Male babies were heavier than female babies at different altitudes.

Key words: Hypobaric hypoxia, altitude, birth weight, intrauterine growth restriction.

WILFREDO VILLAMONTE^{1,4,5}, MARÍA JERÍ^{1,4}, LORENZO LAJO², YOHANA MONTEAGUDO¹, GUILLERMO DIEZ³

¹ Servicio de Obstetricia, Hospital Adolfo Guevara Velazco, Cusco, Perú

² Servicio de Neonatología, Hospital Adolfo Guevara Velazco, Cusco, Perú

³ Servicio de Obstetricia, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú

⁴ CENIMFA, Centro de Investigación de Medicina Materno Fetal de Altura, Cusco, Perú

⁵ Facultad de Medicina, Universidad San Antonio Abad, Cusco, Perú

Financiamiento: Por los autores.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Trabajo recibido para publicación el 14 de junio de 2011 y aceptado para publicación el 2 de julio de 2011.

Correspondencia:

Dr. Wilfredo Villamonte
CENIMFA Urb. Villa del Carmen B4 San Jerónimo, Cusco, Perú

Correo electrónico:
villamonte100@hotmail.com

Rev Per Ginecol Obstet. 2011; 57: 144-150

INTRODUCCIÓN

El peso al nacer es la variable antropométrica de mayor uso en la evaluación del crecimiento fetal y es un importante marcador de morbilidad y mortalidad^(1,2).



Más de 140 millones de personas viven en el mundo por encima de los 2 500 m^(3,4), de las cuales aproximadamente 9 millones viven en el Perú, lo cual representa casi el 30% de la población peruana⁽⁵⁾.

La presión de oxígeno baja que existe en ciudades de altura es una de las principales causas de hipoxia maternofetal y disminución del crecimiento fetal, semejante a condiciones patológicas, como la insuficiencia placentaria; consecuentemente, los recién nacidos pesan menos. Giussani y col⁽⁶⁾ demostraron la conexión directa entre la hipoxia hipobárica y la reducción del crecimiento en embriones de pollo incubados en altura, comparados con embriones similares, a nivel del mar. Este efecto fue corregido cuando los embriones incubados en altura recibieron suplemento de oxígeno ambiental. En el caso de los humanos, Gwenn y col⁽⁷⁾ encontraron que por cada 1 000 m que se asciende en altitud, el peso fetal disminuye 102 g.

Actualmente es aceptada la relación entre el peso al nacer y el riesgo de enfermedades crónicas en la vida adulta. Los neonatos con peso bajo al nacer tienen un riesgo elevado de enfermedad coronaria, diabetes no dependiente de insulina, accidente cerebrovascular, hipertensión arterial, dislipidemia y disminución de la tolerancia a la glucosa⁽⁸⁾.

El efecto de los diferentes niveles de altura varía durante la gestación, por lo que es importante conocer el resultado de la tensión baja de oxígeno en el crecimiento normal de los bebés, provenientes de madres con gestaciones normales y buenas condiciones socioeconómicas, a diferentes niveles de altura en el Perú.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo analítico y multicéntrico, para determinar el peso promedio al nacer en bebés a término, en diferentes niveles de altura, así como el sexo del recién nacido.

De 45 150 neonatos, nosotros seleccionamos 20 442 totalmente normales, quienes nacieron entre el 2001 y 2006, provenientes de gestaciones únicas. Estos datos fueron obtenidos de la base de datos del Sistema de Información Perinatal de EsSalud, de las ciudades de Lima (150 m), Arequipa (2 340 m), Cusco (3 400 m), Puno (3 830 m) y Cerro de Pasco (4 340 m). El Comité de Ética de EsSalud aprobó el estudio.

La población que acude a los hospitales de EsSalud tiene condiciones socioeconómicas mejores que las personas que son atendidas en los hospitales del Ministerio de Salud, ya que poseen en su mayoría educación superior y trabajo estable.

El número de recién nacidos antes de las 37 semanas y después de las 42 semanas de gestación fue escaso (882 y 17, respectivamente); consecuentemente, no permitió la comparación estadística correspondiente (tabla 1). Como resultado de ello, nosotros estudiamos 19 543 casos de bebés a término, de 37 a 42 semanas, estimadas a partir de la fecha de la última menstruación.

Las principales variables fueron el nivel de altura de la ciudad donde las madres residían, la edad materna, antecedente de partos (paridad), abortos y cesáreas, así como el sexo del neonato. Los datos fueron analizados utilizando el programa estadístico SPSS versión 17. Con esta información nosotros

podimos comparar la media de los pesos al nacer en cada ciudad, usando el factor ANOVAS y la prueba *post hoc* de Duncan y Turkey. Para todos los análisis estadísticos, la significancia fue considerada cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

La edad de la gestante de altura fue menor que la del nivel del mar ($p < 0,001$), al igual que el antecedente de abortos, con la excepción de Cusco ($p < 0,001$) donde fue mayor y de Arequipa, donde fue igual. Del mismo modo, hallamos menor antecedente de cesárea ($p < 0,001$), con la excepción de Arequipa, donde fue mayor. La paridad se incrementó conforme se ascendía en altura ($p < 0,001$), con la única excepción de Arequipa (tabla 2).

La media del peso al nacer a nivel del mar fue 3 384 g, mayor que en las ciudades de altura (figura 1). La caída del peso al nacer entre Lima y Arequipa fue de 66 g, entre Lima y Cusco 121 g, entre Lima y Puno 165 g, y entre Lima y Cerro de Pasco 412 g (tabla 3).

El sexo del neonato fue un factor independiente de la altura en la reducción del peso al nacer ($p < 0,001$). Los varones pesaron más que los bebés de sexo femenino y el peso disminuyó en ambos conforme se ascendía en altura (tabla 4).

DISCUSIÓN

Los pesos de los recién nacidos sanos que obtuvimos, provenientes de los diferentes niveles de altura, fueron diferentes a los obtenidos por Gwenn y col⁽⁷⁾, quienes concluyeron que por cada 1 000 m de ascenso en altitud el peso descendía en 102 g. Entre Lima (150 m) y Cusco (3 440 m), la diferencia que hallamos fue solamen-



Tabla 1. Población de neonatos normales de cada ciudad de acuerdo a la edad gestacional en el Perú.

| Edad gestacional | Arequipa 2 340 m | Cusco 3 400 m | Lima 150 m | Puno 3 830 m | C. de Pasco 4 340 m |
|------------------|---------------------|------------------|---------------|-----------------|------------------------|
| 22 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 23 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 |
| 24 | 1 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| 25 | 5 | 2 | 3 | 0 | 0 |
| 26 | 9 | 1 | 3 | 0 | 0 |
| 27 | 2 | 0 | 4 | 0 | 0 |
| 28 | 7 | 1 | 6 | 0 | 0 |
| 29 | 5 | 2 | 6 | 0 | 1 |
| 30 | 9 | 2 | 11 | 0 | 0 |
| 31 | 11 | 1 | 9 | 0 | 1 |
| 32 | 24 | 3 | 25 | 0 | 3 |
| 33 | 20 | 2 | 15 | 1 | 5 |
| 34 | 58 | 10 | 42 | 2 | 5 |
| 35 | 61 | 18 | 70 | 0 | 13 |
| 36 | 128 | 75 | 145 | 7 | 37 |
| 37 | 432 | 374 | 438 | 20 | 79 |
| 38 | 1 130 | 1 383 | 1 293 | 189 | 338 |
| 39 | 1 224 | 2 382 | 1 733 | 486 | 947 |
| 40 | 1 128 | 1 667 | 1 427 | 326 | 703 |
| 41 | 304 | 514 | 676 | 43 | 47 |
| 42 | 75 | 67 | 116 | 2 | 0 |
| 43 | 4 | 0 | 9 | 0 | 0 |
| 44 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 |
| Total | 4 637 | 6 504 | 6 046 | 1 076 | 2 179 |

Tabla 2. Características maternas de recién nacidos a término en Lima (150m), Arequipa (2 340m), Cusco (3 400m), Puno (3 830m)

| | Lima n = 5 738 | Arequipa n = 4 275 | p | Cusco n = 6 387 | p | Puno n = 1 060 | p | Cerro de Pasco n = 2 082 | p |
|----------------------|-------------------|-----------------------|--------|--------------------|--------|-------------------|--------|-----------------------------|--------|
| Edad ¹ | 31,31±4,92 | 31,12±5,65 | NS | 30,73±5,42 | <0,001 | 30,01±5,94 | <0,001 | 30,61±5,44 | <0,001 |
| Paridad ² | 0,92 | 0,61 | <0,001 | 0,96 | NS | 1,6 | <0,001 | 1,16 | <0,001 |
| Cesárea previa | 0,27 | 0,33 | <0,001 | 0,13 | <0,001 | 0,08 | <0,001 | 0,09 | <0,001 |
| Aborto previo | 0,34 | 0,33 | NS | 0,41 | <0,001 | 0,19 | NS | 0,27 | <0,001 |

Los valores son expresados como media ± DE n = número de sujetos. ANOVA p < 0,001 1: años 2: número de partos anteriores

te de 121 g y no los 340 g, si usáramos la proposición de Gwenn. Semejante resultado ocurrió con el resto de las ciudades, con excepción de Cerro de Pasco (4 340 m).

Mortola y col⁽⁹⁾ determinaron que el umbral del efecto de la hipoxia hipobárica en el peso al nacer es alrededor de los 2 000 m de altitud, que corresponde a una presión atmosférica aproxi-

mada de 590 mmHg o una presión parcial de oxígeno inspirado (PIO₂) de 114 mmHg. Esta afirmación se correlaciona con nuestros hallazgos (tabla 3). En promedio, la disminución fue



Tabla 3. Peso al nacer de neonatos a término en Lima (150 m), Arequipa (2 340 m), Cusco (3 400 m), Puno (3 830 m) y Cerro de Pasco (4 340 m), Perú.

| | Lima n = 5 738 | Arequipa n = 4 275 | p | Cusco n = 6 387 | p | Puno n = 1 060 | p | Cerro de Pasco n = 2082 | p |
|--|-------------------|-----------------------|--------|--------------------|--------|-------------------|--------|----------------------------|--------|
| Peso al nacer(g) | 3383±434 | 3317±450 | <0,001 | 3262±393 | <0,001 | 3218±407 | <0,001 | 2971±392 | <0,001 |
| Diferencia entre Lima - otra ciudad(g) | | 66 | | 121 | | 165 | | 412 | |
| Diferencia entre ciudades(g) | | 66 | | 55 | | 44 | | 247 | |

Los valores son expresados como media ± DE n = número de sujetos. ANOVA p < 0,001 Prueba pos hoc Tukey y Duncan's p<0,05

Tabla 4. Peso al nacer de neonatos a término de acuerdo al sexo en Lima (150 m), Arequipa (2 340 m), Cusco (3 400 m), Puno (3 830 m) y Cerro de Pasco (4 340 m), en Perú.

| | Lima n = 5 738 | p | Arequipa n = 4 275 | p | Cusco n = 6 387 | p | Puno n = 1 060 | p | Cerro de Pasco n = 2 082 | p |
|-----------|-------------------|--------|-----------------------|--------|--------------------|--------|-------------------|--------|-----------------------------|--------|
| Masculino | 3 433±449 | <0,001 | 3 368±460 | <0,001 | 3 318±400 | <0,001 | 3 273±418 | <0,001 | 3 019±393 | <0,001 |
| Femenino | 3 330±412 | | 3 263±434 | | 3 202±376 | | 3 155±384 | | 2 920±384 | |

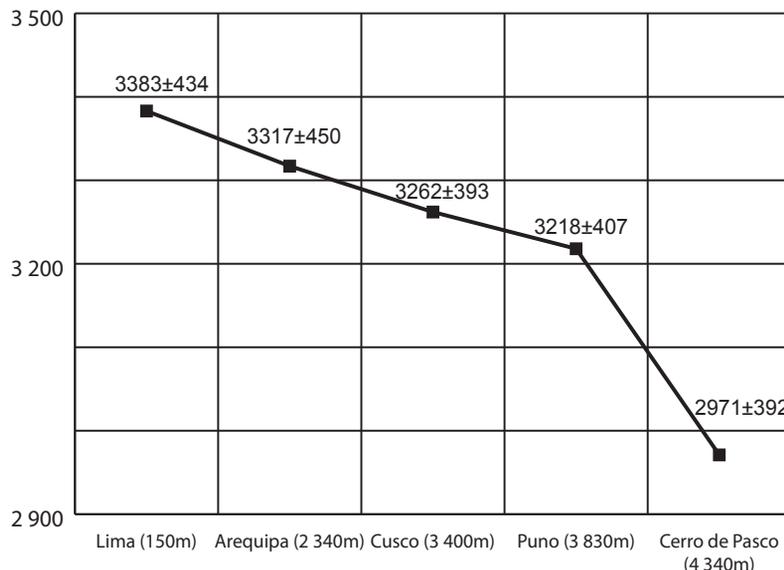
Los valores son expresados como media± DE n = número de sujetos. ANOVA p<0,001

casi 55 g por cada 500 m de ascenso en altura entre los 2 340 m y los 3 820 m, pero fue mucho más pronunciado por encima de los 4 000 m, donde la diferencia ascendió a 247 g.

Se conoce que la pobreza es mayor en las ciudades de altura y que tiene un efecto directo negativo en el crecimiento fetal⁽¹⁰⁾, lo cual podría ser revertido con un suplemento proteínico y energético balanceado que se brinde a las gestantes⁽¹¹⁾. En una población normal que experimente una severa restricción de nutrientes en el último trimestre de la gestación, el crecimiento fetal disminuye sustancialmente, el cual se hace evidente en un peso menor al nacer⁽¹²⁾. Otro factor importante es el peso al nacer de la gestante⁽¹³⁾.

Gonzales y col, al igual que Hartinger y col^(5,14), quienes estudiaron poblaciones que acuden a los hospitales públicos del Perú,

Figura 1. Peso al nacer de neonatos a término en Lima (150 m), Arequipa (2 340 m), Cusco (3 400 m), Puno (3 830 m) y Cerro de Pasco (4 340 m), Perú.



describieron que la media del peso al nacer a nivel del mar fue 3 260 ± 553 g, a 3 400 m 3 090 ± 506 g y a 4 340 m 2 838 ± 468 g. Parra y col⁽¹⁵⁾, en el Hospital María Auxiliadora, describieron una media de peso al nacer a término de 3 229 g. Estos hallaz-

gos fueron menores a los obtenidos de la población que acude a EsSalud, donde la media del peso al nacer a nivel del mar fue 3 384 ± 434 g, a 3 400 m 3 262 ± 393 g y a 4 340 m 2 971 ± 392 g. Un factor importante que explica estas diferencias son las



mejores condiciones socioeconómicas de la población que se atiende en hospitales de EsSalud⁽¹⁶⁾, lo que se evidencia en una marcada tasa baja de mortalidad perinatal en los hospitales de EsSalud comparada con las de los hospitales del Ministerio de Salud a 3 400 m sobre el nivel del mar^(17,18). Consecuentemente, nuestros hallazgos de disminución del peso al nacer conforme se asciende en altura se relacionan fundamentalmente con el efecto de la hipoxia hipobárica^(14,19) y no con factores socioeconómicos.

Estudiando a gestantes del hospital de EsSalud del Cusco, pudimos encontrar que estas tienen condiciones socioeconómicas diferentes del promedio de la población peruana: 100% proviene de familias con empleo y recibe salario (más de 60% gana más de 1 000 nuevos soles por mes), casi 70% tiene educación superior, todas poseen seguro de salud, la mayoría vive en áreas urbanas y recibe por encima del promedio de controles prenatales (cerca de 85% visita más de 5 veces los servicios de salud), comparado con la población que acude a los hospitales del Ministerio de Salud. Así mismo, a pesar de tener una frecuencia alta de 17,7% de bacteriuria asintomática -factor que puede influir negativamente en el crecimiento fetal- esta es detectada tempranamente en el control prenatal y se administra consiguientemente el tratamiento oportuno, por lo que se obtiene neonatos normales⁽²⁰⁾.

Krampl y col⁽²¹⁾ afirman que la disminución del crecimiento fetal en la altura se inicia entre las 25 y 29 semanas de gestación y que la circulación fetal a este nivel es normal⁽²²⁾, no evidenciándose redistribu-

ción arterial, como es el caso de los fetos con restricción del crecimiento intrauterino debida a insuficiencia placentaria. Del mismo modo, existe una relación directa entre la hipoxia materna⁽²³⁾ y la respuesta ventilatoria de esta, lo que se correlaciona con el peso al nacer^(24,25).

Zamudio y col⁽²⁶⁾ plantearon una posible explicación de que el menor grado de crecimiento fetal debido a hipoxia hipobárica de la altura tiene un origen genético, que se explica en la relación inversa entre este y el número de generaciones de los ancestros que residen a este nivel. Por lo tanto, las gestantes de altura con este tipo de ancestros, como las peruanas, tienen bebés con mayor peso que las mujeres norteamericanas que viven en altura. Moore y col⁽²⁷⁾ plantearon que el déficit en el transporte de oxígeno es el mecanismo causal para la reducción del crecimiento fetal, posiblemente como un mecanismo de adaptación a la hipoxia hipobárica de la altura^(28,29). Razonamiento que podría explicar una menor tasa de mortalidad neonatal en nacidos con peso muy bajo en hospitales de EsSalud de altura, por encima de los 3 000 m, en comparación con los hospitales a nivel del mar⁽³⁰⁾.

Sin embargo, otro estudio concluye que el flujo sanguíneo materno hacia la unidad uteroplacentaria podría estar disminuido hasta en 50% sin reducción en el crecimiento fetal⁽³¹⁾. Zamudio y col^(32,33) probaron que los nativos de altura por muchas generaciones responden de la misma manera como los que migraron recientemente. Ellos creen que la disminución del peso fetal se relaciona con la entrega de oxígeno, tanto en altura como

a nivel del mar, lo cual apoya su mayor importancia que el contenido de oxígeno arterial. Ellos proponen que las diferencias entre los ancestros tienen un origen en la placenta. Hay una asociación entre la reducción del crecimiento fetal y el consumo de glucosa^(19, 34,35), debido a un incremento en el consumo de esta por la placenta como causa de la disminución del transporte al feto. En la placenta de altura es posible que el mecanismo conocido como reprogramación metabólica (inhibición activa del metabolismo oxidativo impulsado por la hipoxia) esté combinada con un aumento anaeróbico del uso de la glucosa^(36,37).

Por otro lado, la reducción en el crecimiento fetal en la altura podría estar también mediada por la regulación de las proteínas de unión del factor de crecimiento parecido a la insulina (IGFBPs) inducidas por la hipoxia⁽³⁸⁾ y por la limitación de nutrientes maternos, como la glucosa. Krampl y col⁽³⁹⁾ describieron que no hubo diferencia en el IGFBP-I antes de las 25 semanas de gestación, en las gestantes de nivel del mar y altura. Después de esta etapa, las concentraciones séricas maternas en la altura se incrementaron. IGFBP-I se une a la IGF-I y II con gran afinidad, que cualquier receptor, y por lo tanto evitaría las acciones mitogénicas de las IGFs⁽⁴⁰⁾.

Es conocido que la hipoxia incrementa los niveles de hemoglobina; consecuentemente, el contenido arterial de oxígeno es mayor en la altura que a nivel del mar. Estos niveles de hemoglobina aumentan la capacidad de transporte de oxígeno en la sangre materna, pero también la viscosidad, y consecuentemente disminuye



la perfusión del tejido a nivel capilar. En gestaciones a nivel del mar, el aumento en la hemoglobina y la viscosidad sanguínea se asocian con complicaciones, como la restricción del crecimiento intrauterino y la preeclampsia, debido a una inadecuada perfusión en la arteria uterina y la placenta^(29, 41,42). Gonzales y col demostraron que las concentraciones séricas maternas menores de 11 g/dL y mayores de 13 g/dL incrementan el riesgo de recién nacidos pequeños para edad gestacional en la altura⁽⁵⁾.

Aunque nosotros no controlamos los datos del hábito de fumar en las gestantes -un factor que podría afectar el crecimiento fetal⁽⁴³⁾-, creemos que este no tiene mucha influencia en nuestra población de estudio, debido a la frecuencia baja de gestantes fumadoras. Solamente 1,4% de embarazadas en el Hospital de EsSalud del Cusco fuma⁽⁴⁴⁾.

En conclusión, hemos demostrado que la hipoxia crónica inducida por la altura produce una disminución del peso al nacer por encima de los 2 000 m sobre el nivel del mar, y este se hace mucho más marcado a 4 340 m de altura, comparado con el de los recién nacidos a nivel del mar. Los neonatos varones tienen peso mayor que las del sexo femenino en todas las altitudes.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a todos los médicos y otros profesionales de la salud así como al personal técnico de los Servicios de Gineco-Obstetricia y Neonatología de los Hospitales de EsSalud de las ciudades de Lima, Arequipa, Cusco, Puno y Cerro de Pasco, por colaborar en la realización de este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med*. 1999;340:1234-8.
2. Philip AG, Little GA, Polivy DR, Lucey JF. Neonatal mortality risk for the eighties: the importance of birth weight/gestational groups. *Pediatrics*. 1981;75:51-7.
3. Keyes LE, Armaza JF, Niermeyer S, Vargas E, Young DA, Moore LG. Intrauterine growth restriction, pre-eclampsia, and intrauterine mortality at high altitude in Bolivia. *Pediatr Res*. 2003;54:20-5.
4. Moore LG, Niermeyer S, Zamudio S. Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives. *Am J Phys Anthropol Suppl*. 1998;27:25-64.
5. Gonzales FG, Steenland K, Tapia V. Maternal hemoglobin level and fetal outcome at low and high altitudes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;297:R1477-R1485.
6. Giussani DA, Salinas CA, Villena M, Blanco CE. The role of oxygen in prenatal growth: studies in the chick embryo. *J Physiol*. 2007;585.3:911-7.
7. Gwenn M, Jensen MA, Moore L. The effect of high altitude and other risk factors on birthweight: independent or interactive effects? *Am J Public Health*. 1997;87:1003-7.
8. Barker D. *Mothers, Babies and Health in Later Life*. 2 ed. Edimburg, UK: Churchill Livingstone. 1998.
9. Mortola JP, Frappell PB, Aguero L, Armstrong K. Birth weight and altitude: A study in Peruvian communities. *J Pediatr*. 2000;136:324-9.
10. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 1987;65:663-737.
11. Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev*. 2006;27(2):141-69.
12. Lumey LH, Ravelli AC, Wiessing LG, Koppe JG, Treffers PE, Stein ZA. The Dutch famine birth cohort study: design, validation of exposure, and selected characteristics of subjects after 43 years follow up. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1993;7:354-67.
13. Emanuel I, Kimpo C, Moceri V. The association of maternal growth and socio-economic measures with infant birthweight in four ethnic groups. *Int J Epidemiol*. 2004;33:126-42.
14. Hartinger S, Tapia V, Carrillo C, Bejarano L, Gonzales GF. Birth weight at high altitudes in Peru. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;93(3):275-81.
15. Parra L, Hermoza S, Dávila R, Parra J, Chumbe O, Orderique L. Curvas de crecimiento intrauterino en una población de recién nacidos peruanos en el Hospital María Auxiliadora. *Rev peru pediatr*. 2007;60(1):20-9.
16. Cazano C, Russel BK, Brion LP. Size at birth in an inner-city population. *Am J Perinatol*. 1999;16:543-8.
17. Ticona M, Huanco D, Gonzales J, Riega R, Pinto M, Ortiz P, Solórzano C, Bejar M, Manrique F y col. Mortalidad perinatal / estudio colaborativo institucional hospitales del sur del Perú- 2000. *Diagnóstico*. 2004;43(1):1-9.
18. Romero C, Grajeda P, Avila J. Análisis de la mortalidad perinatal en los Hospitales de la DISA Cusco a partir de la matriz babies 2003. *Rev peru pediatr*. 2004;57(3):28-36.
19. Hecher K, Snijder R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:10-5.
20. Villamonte W, Jerí M, Callahui R, Lam N. Bacteriuria asintomática en la gestante de altura. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2007;53(2):130-4.



21. Krampfl E, Lees C, Bland M, Espinoza DJ, Moscoso G, Campbell S. Fetal biometry at 4340 m compared to sea level in Peru. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16:9-18.
22. Krampfl E, Espinoza Dorado J, Lees C, Moscoso G, Bland JM, Campbell S. Fetal Doppler velocimetry at high altitude. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:329-34.
23. Moore LG, Rounds SS, Jahning D, Grover RF, Reeves JT. Infant birth weight is related to maternal arterial oxygenation at high altitude. *J Appl Physiol.* 1982;52:695-9.
24. Moore LG. Maternal oxygen transport and fetal growth in Colorado, Peru and Tibet high altitude residents. *Am J Hum Biol.* 1990;2:627-37.
25. Moore LG, Brodeur P, Chumbe O, D´Brot J, Hofmesiter S, Monge C. Maternal hypoxic ventilator response, ventilation, and infant birth weight at 4300 m. *J Appl Physiol.* 1986;60:1401-6.
26. Zamudio S, Droma T, Norkyel KY, Acharya G, Zamudio JA, Niermeyer SN, Moore LG. Protection from intrauterine growth retardation at high altitude. *Am J Phys Anthropol.* 1993;91:215-24.
27. Moore LG, Shriver M, Bemis L, Hickler B, Wilson M, et al. Maternal adaptation to high-altitude pregnancy: an experiment of nature a review. *Placenta* 2004;25 Suppl A:S60-71.
28. Hochachka PW, Stanley C, Matheson GO, Mc Kenzie DC, Allen PS, Parkhouse WS. Metabolic and work efficiencies during exercise in Andean natives. *J Appl Physiol.* 1991;70(4):1720-30.
29. Krampfl E. Pregnancy at high altitude. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19:535-9.
30. Oliveros D, Shimabuku R, Chirinos J, Barrientos A. Factores de riesgo asociados a muerte hospitalaria en recién nacidos de muy bajo peso en el Perú. *Diagnóstico.* 2007;46(1):1-12.
31. Carter AM. Factor affecting gas transfer across the placenta and the oxygen supply to the fetus. *J Dev Physiol.* 1989;12:305-22.
32. Postigo L, Heredia G, Isley NP, Torricos T, Dolan C, et al. Where the O₂ goes to: preservation of human fetal oxygen delivery and consumption at high altitude. *J Physiol.* 2009;587(Pt 3):693-708.
33. Zamudio S, Postigo L, Isley NP, Rodriguez C, Heredia G, et al. Maternal oxygen delivery is not related to altitude -and ancestry-associated differences in human fetal growth. *J Physiol.* 2007;582(Pt 2):883-95.
34. Kalkhoff RK. Impact of maternal fuels and nutritional state on fetal growth. *Diabetes.* 1991;40:61-5
35. Zamudio S, Torricos T, Fik E, Oyala M, Echalar L, et al. Hypoglycemia and the origin of hypoxia-induced reduction in human fetal growth. *PLoS One.* 2010;5(1):e8551.
36. Brahimi-Horn C, Pouyssegur J. The role of the hypoxia-inducible factor in tumor metabolism growth and invasion. *Bull Canc* 2006;93:E73-80.
37. Semenza GL. Oxygen-dependent regulation of mitochondrial respiration by hypoxia-inducible factor 1. *Biochem J.* 2007;405:1-9.
38. Tucci M, Nygard K, Tanswell BV, Farber HW, Hill DJ, Han V. Modulation of insulin-like growth factor (IGF) and IGF binding protein biosynthesis by hypoxia in cultured vascular endothelial cells. *J Endocrinol.* 1998;157:13-24.
39. Krampfl E, Kametas NA, McAuliffe F, Cacho Zegarra AM, Nicolaidis K. Maternal serum insulin-like growth factor binding protein-1 in pregnancy at high altitude. *Obstet Gynecol.* 2002;99:594-8.
40. Lee PD, Conover Ca, Powell DR. Regulation and function of insulin-like growth factor-binding-protein-1. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1993;204:4-29.
41. Julian CG, Wilson MJ, Lopez M, Yamashiro H, Tellez W, Rodriguez A, Bigham AW, Shriver MD, Rodriguez C, Vargas E, Moore LG. Augmented uterine artery blood flow and oxygen delivery protect Andeans from altitude-associated reductions in fetal growth. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296:R1564-R1575.
42. Kametas NA, Krampfl E, McAuliffe F, Rampling MW, Nicolaidis KH. Pregnancy at high altitude: a hyperviscosity state. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:627-33.
43. Lumley J. Stopping smoking. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987; 94:289-92.
44. Villamonte W, Malaver J, Salinas R, Quispe E, Laurent A, Jerí M, Molina G. Factores maternos condicionantes del peso al nacer a 3400 msnm. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2011;57(3):en prensa.