

TENSION DE OXIGENO Y EQUILIBRIO ACIDO-BASE DE MADRE Y FETO DURANTE EL PARTO EN LA ALTURA

Drs.: LUIS A. SOBREVILLA, MARÍA T. CASSINELLI, A. CARCELÉN y JUAN MALACA

Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia y Hospital La Esperanza, Departamento Médico, Cerro de Pasco. Apartado 6083, Lima.

INTRODUCCION

Durante la conquista y colonización de los andes centrales, en el siglo XVI, se observó y anotó que los hijos de españoles no sobrevivían con la facilidad de los hijos de los aborígenes (1) pero hubieron de pasar varios siglos hasta que Monge y Mori-Chávez en 1942 (2) reiniciaran el interés por el estudio de las alteraciones que la altitud produce en la capacidad reproductiva de los animales y el hombre. Los estudios sobre las alteraciones en la reproducción se han centrado en su mayor parte en los cambios que determinó la exposición aguda a la altura, sea en los caracteres morfológicos de las glándulas endocrinas, las gónadas y órganos sexuales secundarios, cuanto en los cambios en los parámetros endocrinos asociados a la función reproductiva (3).

Desde los estudios de Cohnstein y Zuntz en 1884 en animales de experimentación (4) y de Haselhorst y Stromberger (5) en 1930 en el hombre, se describió la muy reducida tensión de oxígeno a que se desarrolla el feto en el útero materno, que fue pronto comparada a la que tendría un adulto en las grandes altitudes, naciendo la gráfica expresión del "Himalaya intrauterino"

AGRADECIMIENTOS

Las facilidades de trabajo en Cerro de Pasco nos fueron otorgadas por el Dr. Emilio Marticorena, hoy jefe de la División Médica de la Cerro de Pasco Corp. En Lima, el Dr. Manuel González del Riego, nos brindó las del Departamento de Obstetricia y Ginecología en el hoy Hospital Base Cayetano Heredia.

Este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración del Ing. José Whittembury a quien agradezco de manera especial. El Dr. Julio Cruz aportó su valiosa crítica y consejo.

que popularizó sir Joseph Barcroft (6). Esto despertó el interés de los investigadores en estudiar los cambios que ocurren en la fisiología del feto, cuando la madre se encuentra sometida al ambiente hipóxico de las alturas. Lichty y col. (7) en 1957, trabajando en Colorado a 3,000 m. S.N.M. presentaron importantes estudios en humanos, demostrando que la altitud determina una mayor incidencia de niños "prematuros por peso" y que este efecto no es debido a factores nutricionales. Howard y col. (8) en un estudio simultáneo comunicaron que no habían podido comprobar la esperada insaturación de la hemoglobina en el recién nacido. Alzamora en 1958 (9) comprobó en Oroya, a 3,750 m. S.N.M., que el 43% de las placentas tenían un peso superior al considerado normal y una mayor incidencia de "prematuridad".

En 1958, Barrón y col. (10) realizaron en ovejas una serie de observaciones en Morococha a 4,500 m. S.N.M., que les permitieron describir los importantes cambios adaptativos en la fisiología materna y placentaria que llevan en esta especie a un aporte de oxígeno al feto similar al de nivel del mar. Realizaron también observaciones en tres embarazadas en Tuctu, a 4,400 m. S.N.M., describiendo la marcada hiperventilación materna (11).

Desde 1965, hemos iniciado una serie de estudios que tuvieron al comienzo la finalidad de investigar los cambios en los parámetros hormonales, relacionados a la gestación que cursa en las alturas. Centramos nuestros primeros estudios, en la excreción urinaria de estrógenos, dado que la biosíntesis del estriol otorga a esta hormona un rol de excelencia como indicador de la fisiología de la unidad fetoplacentaria (12).

Posteriormente, nuestros hallazgos nos han llevado a estudiar las tasas plasmáticas de estriol (13) y a ampliar nuestros estudios a una investigación de las tensiones de oxígeno en la sangre de feto y madre, así como de su estado ácido-base, y a nuevos estudios hormonales y de otros parámetros bioquímicos del embarazo y parto en la altura. En este trabajo presentamos nuestras observaciones sobre tensión de oxígeno y equilibrio ácido-base durante el parto en la altura.

MATERIAL Y METODOS

Area y lugares de estudio

Los estudios en la altura se han llevado a cabo en la ciudad de Cerro de Pasco, población minera de 30,000 habitantes ubicada a 4,200 m. S.N.M., en

la región de los andes centrales del Perú a 300 kms. al este de Lima. Las observaciones se han realizado en el Hospital "La Esperanza" de la Cerro de Pasco Corp. Las observaciones en Lima (150 m.) se han llevado a cabo en gestantes que eran atendidas en el servicio de obstetricia y ginecología del Hospital Base Cayetano Heredia.

TABLA Nº 1
DATOS CLINICOS DE LOS PARTOS DE LIMA

MADRE				RECIEN NACIDO				
Inic. & Nº	Edad	Paridad	Edad gestacional	Peso (gms.)	Talla (cm.)	Sexo	Puntaje Apgar	índice de maduración
1 G.V.	37	7	38 (sem.)	2,800	50	F	9	33
2 P.Ch.	24	4	41	3,580	55	M	9	32
3 M.C.	19	3	41	3,450	55	M	10	38
4 L.T.	23	1	39	2,580	50	M	9	32
5 V.F.	29	4	39	—	—	M	7	35
6 C.P.	26	4	41	3,900	55	M	9	36
7 Y.E.	22	1	41	3,600	53	M	10	36
8 L.S.	42	2	41	3,750	54	M	10	37
9 M.E.	28	1	38	3,000	50	F	9	32
10 M.S.	33	5	40	3,300	51	M	9	34
11 F.M.	28	3	40	3,800	54	M	9	35
\bar{x}	28.3	3.18	39.9	3,376	52.7	M/F =	9.1	34.5
\pm ESM	\pm 2.0	\pm 0.57	\pm 0.4	\pm 142	\pm 0.7	9/2	\pm 0.2	\pm 0.64
n	11	11	11	10	10	11	11	11

Sujetos y diseño de las observaciones

En todos los casos se seleccionó gestantes normales según los criterios clínicos comunes, que acudieron para el parto.

Se han estudiado 12 gestantes y sus hijos durante el trabajo de parto en el Hospital La Esperanza de Cerro de Pasco y un número igual estudiado en Lima. Se obtuvo una muestra de sangre arterial materna por punción de la arteria braquial y dos a tres micromuestras de sangre capilar fetal arterializada, según la técnica descrita por Salíng (14), cuando el cuero cabelludo fetal era abordable fácilmente, entre 6 a 8 centímetros de dilatación. Como se aprecia en la figura Nº 1, esta técnica permite obtener sangre fetal manteniéndose las relaciones fisiológicas materno-fetales prevalentes en las primeras etapas del parto.

Tensión de oxígeno y equilibrio ácido-base

Para las determinaciones de la tensión de gases y equilibrio ácido-base se ha empleado el equipo de Radiometer PHM 27, con los microelectrodos E5021, E5046 y E5036 para la determinación de pH, pO_2 y pCO_2 respectivamente. El equipo fue estandarizado cuidadosamente antes de cada lectura con ampollas de solución tampón de pH conocido y con mezclas gaseosas de tensión adecuada comprobadas con el Scholander, y corregidas por la tensión de vapor de agua.

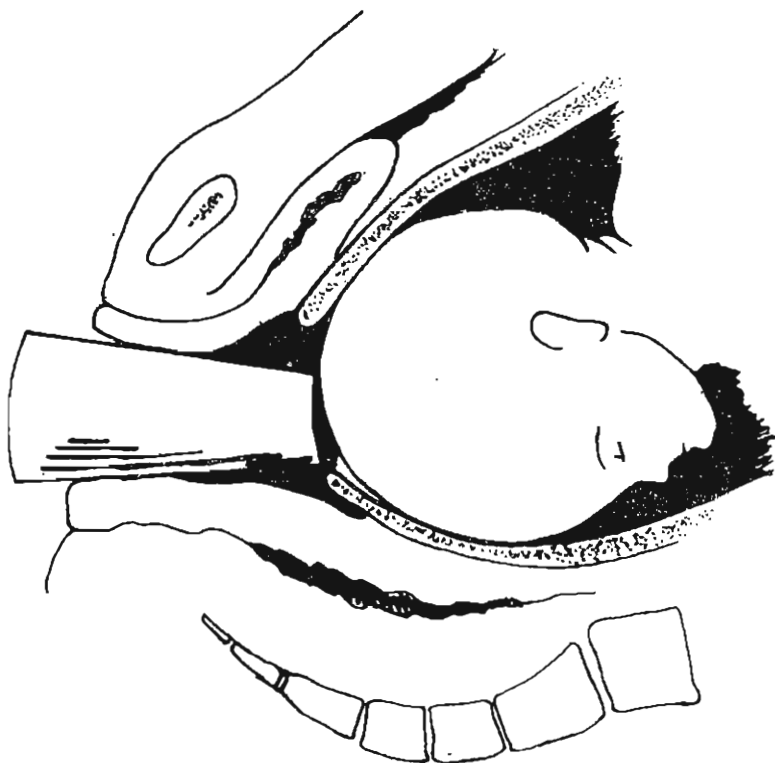


Figura N° 1

De los resultados obtenidos de manera directa para pO_2 , pCO_2 y pH se ha calculado los valores de bicarbonato actual y "base-excess" mediante la regla de Severinghaus (15). Los resultados de "base-excess" fetal se han corregido por el grado de insaturación de la hemoglobina, calculando la satura-

TABLA Nº 2

DATOS CLINICOS DE LOS PARTOS DE CERRO DE PASCO

MADRE				RECIEN NACIDO				
Inic. & Nº	Edad	Paridad	Edad gestacional	Peso (gms.)	Talla (cm.)	Sexo	Puntaje Apgar	Indice de maduración
1 J.R.	22	6	41 (sem.)	3,100	48	F	8	35
2 R.M.	37	10	40	3,040	48	M	9	31
3 S.M.	19	1	37	2,450	47	M	9	28
4 F.A.	36	10	40	2,650	48	F	8	32
5 C.P.	29	2	—	2,950	49	F	9	35
6 G.B.	27	5	41	2,340	47	F	9	31
7 R.A.	21	2	41	3,100	50	F	10	34
8 F.B.	28	5	—	2,470	46	F	9	31
9 E.H.	19	2	40	3,090	50	M	10	34
10 F.M.	21	3	38	3,200	49	M	10	32
11 M.M.	24	1	40	3,000	50	F	8	31
12 E.R.	19	2	40	2,900	50	M	9	35
\bar{x}	25.1	4.08	39.8	2,865	48.5	M/F =	9.0	32.42
\pm ESM	\pm 1.8	\pm 0.98	\pm 0.4	\pm 87	\pm 0.4	5/7	\pm 0.2	\pm 0.63
n	12	12	10	12	12	12	12	12

ción de los nomogramas de Hellegers y Schrufer (16) y aplicando la fórmula de Astrup y col. (17).

Estudio del recién nacido y placenta

El peso del recién nacido se determinó inmediatamente después del nacimiento. Para obtener el peso de la placenta, se lavó los coágulos retroplacentarios y se seccionó las membranas a nivel del borde placentario y el cordón a 1 cm. de su inserción.

La talla se determinó con un tallímetro para bebés.

Inmediatamente después del nacimiento se valoró la presencia o ausencia de depresión del bebé mediante la técnica de V. Apgar (18). En todos los casos del tercer estudio se determinó asimismo el "índice de maduración", para lo que se evaluó a los niños según diez criterios clínicos a los que se asigna un puntaje según Farr y col. (19). El puntaje obtenido es independiente del sexo y correlaciona bien ($r = 0.81, p < 0.001$) con la edad gestacional. La ventaja de este tipo de estudio es que permite una evaluación cuantitativa. Se precisó también en lo posible la edad gestacional a partir de la fecha de la última regla.

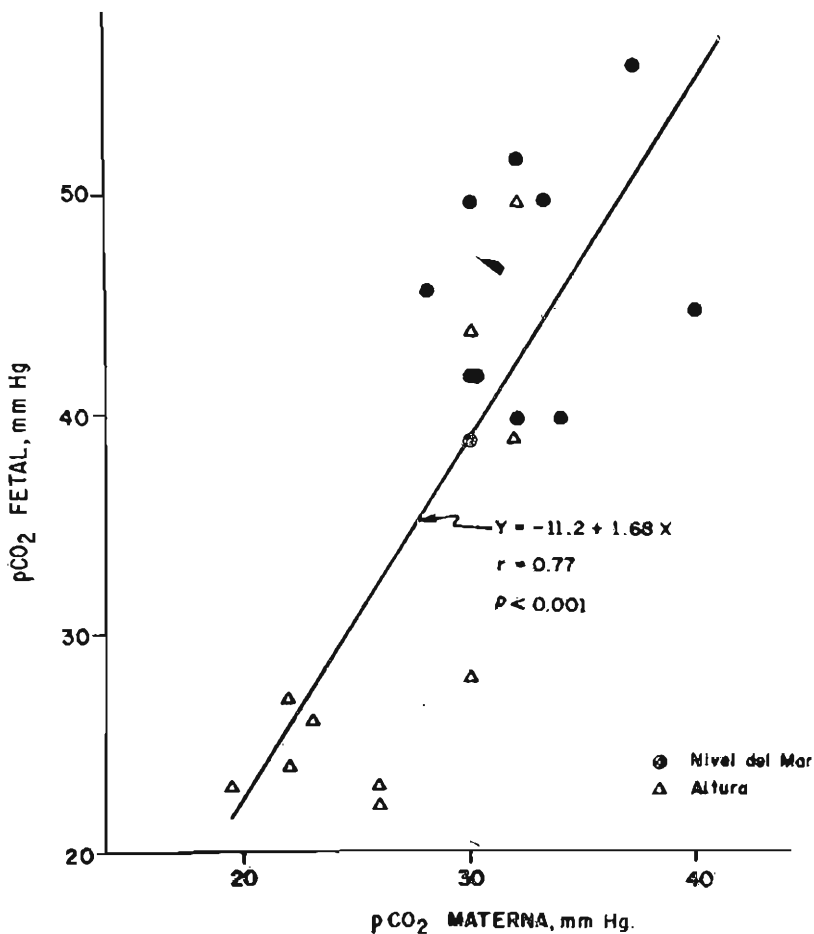


Figura N° 2

Análisis estadístico

Se ha computado la media aritmética, el error standard y la desviación tipo según las fórmulas estadísticas usuales (20).

Para establecer la significación estadística de las diferencias se ha empleado la prueba de T para grupos no pareados aleatorios descrita por "Student". La regresión y correlación se han determinado por el método de los cuadrados mínimos, utilizando la computadora digital Wang modelo 700.

RESULTADOS

Tensión de oxígeno y equilibrio ácido-base de madre y feto durante el parto

Datos maternos

La tensión de oxígeno de la sangre arterial materna se encuentra considerablemente disminuida en Cerro de Pasco en relación a la que se halla en Lima (tablas Nos. 4 y 6, $p < 0.01$). Se observaron igualmente en las gestantes de altura una pCO₂ considerablemente menor, indicativa de una marcada hiperventilación materna, con un pH de 7.432 en el rango de una definida alcalosis respiratoria al sobrepasarse los límites normales de 7.42 (21). (Tablas Nos. 4 y 6). El bicarbonato actual está compensatoriamente disminuido, como era de esperarse ante esta gran hiperventilación. El "base-excess", indicador del componente metabólico, se halla desviado hacia el lado ácido. En la madre de la altura se halla de esta manera una alteración mixta del equilibrio

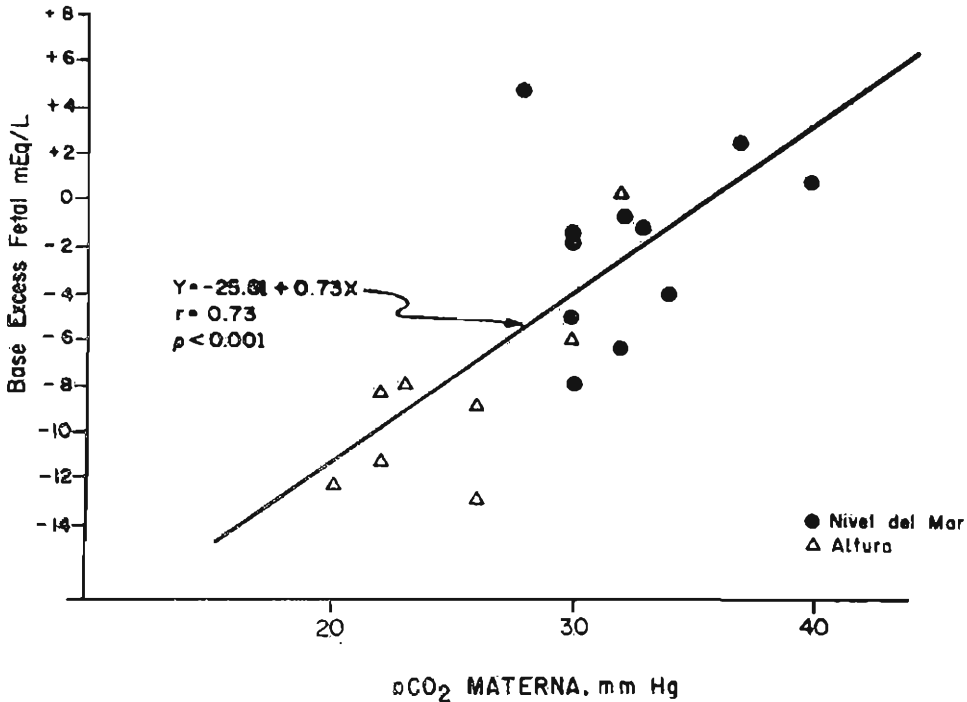


Figura Nº 3

TABLA Nº 3
TENSION DE OXIGENO Y ESTADO ACIDO-BASE DE MADRE Y FETO EN LOS PARTOS DE LIMA

Nº & Inic.	MADRE					FETO				
	PO ₂ mm.Hg.	pCO ₂ mm.Hg.	pH U	MCO ⁻³ m.Eq./L	"Base Excess" m.Eq./L	PO ₂	pCO ₂	pH	HCO ⁻³	"Base Excess"
1 G.V.	85	34	7.38	19.4	- 5.0	-	40	7.28	18.0	- 4.0
2 P.Ch.	81	40	7.39	23.6	- 0.5	-	45	7.32	22.2	+ 1.0
3 M.C.	89	37	7.38	21.4	- 3.6	23	56	7.31	27.2	+ 2.8
4 I.T.	92	32	7.41	20.0	- 3.5	14	52	7.26	22.4	- 0.7
5 V.F.	95	33	7.39	19.4	- 4.2	22	50	7.28	22.6	- 1.1
6 C.P.	87	32	7.34	16.8	- 7.5	26	40	7.26	17.4	- 6.4
7 Y.E.	94	30	7.38	17.4	- 6.0	22	42	7.26	18.0	- 5.0
8 L.S.	93	30	7.41	18.6	- 4.5	23	42	7.31	21.2	- 1.3
9 M.E.	94	30	7.38	17.3	- 6.0	22	50	7.26	21.6	- 1.9
10 M.S.	108	30	7.41	18.6	- 4.5	23	39	7.24	16.0	- 8.0
11 F.M.	94	28	7.50	21.6	- 0.2	19	46	7.38	26.0	+ 5.0
\bar{x}	91.00	32.26	7.397	19.46	- 4.14	21.55	45.82	7.287	21.14	- 1.78
\pm ESM	± 2.09	± 1.06	± 0.12	± 0.63	± 0.66	± 1.12	± 1.68	± 0.12	± 1.06	± 1.18
n	11	11	11	11	11	9	11	11	11	11

TABLA Nº 4

TENSION DE OXIGENO Y ESTADO ACIDO-BASE DE MADRE Y FETO EN LOS PARTOS DE CERRO DE PASCO

Nº & Inic.	MADRE						FETO					
	pO ₂ mm.Hg.	pCO ₂ mm.Hg.	pH U	HCO ⁻³ m.Eq./L	Hgb gm. %	"base excess" m.Eq./L	pO ₂	pCO ₂	pH	HCO ⁻³	Hgb	"base excess"
1 J.R.	54	25	7.39	14.8	12.9	- 8.5	-	-	7.29	-	15.5	-
2 R.M.	55	22	7.40	13.4	16.7	- 9.0	19	24	7.26	10.4	18.1	- 11.4
3 S.M.	62	20	7.45	13.3	12.2	- 8.5	26	23	7.27	10.2	20.5	- 12.2
4 F.A.	58	22	7.43	14.2	13.4	- 8.5	17	27	7.30	12.8	18.3	- 8.3
5 C.P.	63	23	7.46	16.0	16.7	- 5.0	16	26	7.30	12.4	18.4	- 8.0
6 G.B.	59	22	7.43	14.6	16.0	- 7.5	15	-	7.30	-	-	-
7 R.A.	64	14	7.52	11.7	15.1	- 8.5	22	-	7.34	-	-	-
8 F.B.	65	30	7.44	20.0	15.9	- 2.4	24	28	7.36	15.4	19.2	- 5.0
9 E.H.	48	32	7.40	19.4	14.0	- 4.0	18	39	7.32	19.4	19.5	- 0.3
10 F.M.	65	26	7.42	16.6	16.0	- 5.5	20	22	7.34	11.6	18.2	- 9.0
11 M.M.	60	32	7.38	18.4	15.0	- 5.0	13	50	7.28	22.8	18.2	+ 0.5
12 E.R.	76	26	7.46	18.2	15.2	- 3.5	19	22	7.29	10.2	16.0	- 13.0
\bar{x}	60.75	24.54	7.432	15.88	14.9	- 6.33	19.00	29.88	7.296	13.91	18.2	- 7.41
\pm ESM	\pm 2.02	\pm 1.48	\pm 0.11	\pm 0.76	\pm 0.42	\pm 0.68	\pm 1.16	\pm 3.43	\pm 0.124	\pm 1.49	\pm 0.48	\pm 1.64
n	12	12	12	12	12	12	11	9	9	9	10	9

ácido-base, con una marcada alcalosis respiratoria y una discreta acidosis metabólica con el pH desviado hacia la alcalosis.

En las madres de la costa, se encuentra un patrón ácido-base similar, aún cuando la hiperventilación es menor y tanto la hipocapnea cuanto la acidosis metabólica son menos marcadas (tablas N^os. 3 y 6).

Datos fetales

La tensión de oxígeno de la sangre capilar fetal arterializada en la altura es similar a la de nivel del mar no siendo significativa la pequeña diferencia hallada (tabla N^o 6). Aún cuando el pH del feto en ambas series es también similar, se encuentra definidas diferencias del estado ácido-base entre ambos. El feto en la altura presenta una marcada hipocapnea con un bicarbonato actual compensatoriamente reducido, es decir, una alcalosis "respiratoria". Existe una correlación significativa entre el pCO₂ materno y fetal en ambas series ($r = 0.77$, $p < 0.001$, fig. 2) siendo así la hipocapnea del feto de altura reflejo de la hiperventilación materna. El "base-excess" del feto de altura de -7.41 ± 1.6 m.Eq./L se halla definitivamente en el rango correspondiente a una acidosis metabólica en tanto que el del feto de la costa es normal. El feto en la altura se encuentra pues normoxémico en relación al nivel del mar, pero presenta una alcalosis respiratoria y una acidosis metabólica con pH normal. Existe una elevada correlación entre el "base-excess" fetal y el pCO₂ materno ($r = 0.73$, $p < 0.001$, fig. 3); igualmente el pH fetal y el materno se encuentran correlacionados (Fig. 4).

El recién nacido y la placenta en la altura: observaciones macroscópicas y clínicas

En el estudio que presentamos hemos obtenido una diferencia significativa en cuanto al peso del recién nacido, que hemos encontrado menor en la altura. En cuanto al peso placentario, la placenta fue estudiada siguiendo las especificaciones de Benirschke a fin de uniformar las condiciones de observación (22). En todos los casos, la placenta en la altura pesa más por unidad de peso del recién nacido. El aparente peso semejante o menor de la placenta es debido a que los niños de la altura pesan por lo general menos, por lo cual las placentas igualan en algunos casos el peso de aquellas de la costa. Se trata pues de un incremento de "coeficiente placentario", como se demuestra en el trabajo sobre las relaciones ponderales de feto y placenta que presentamos en este mismo volumen (23).

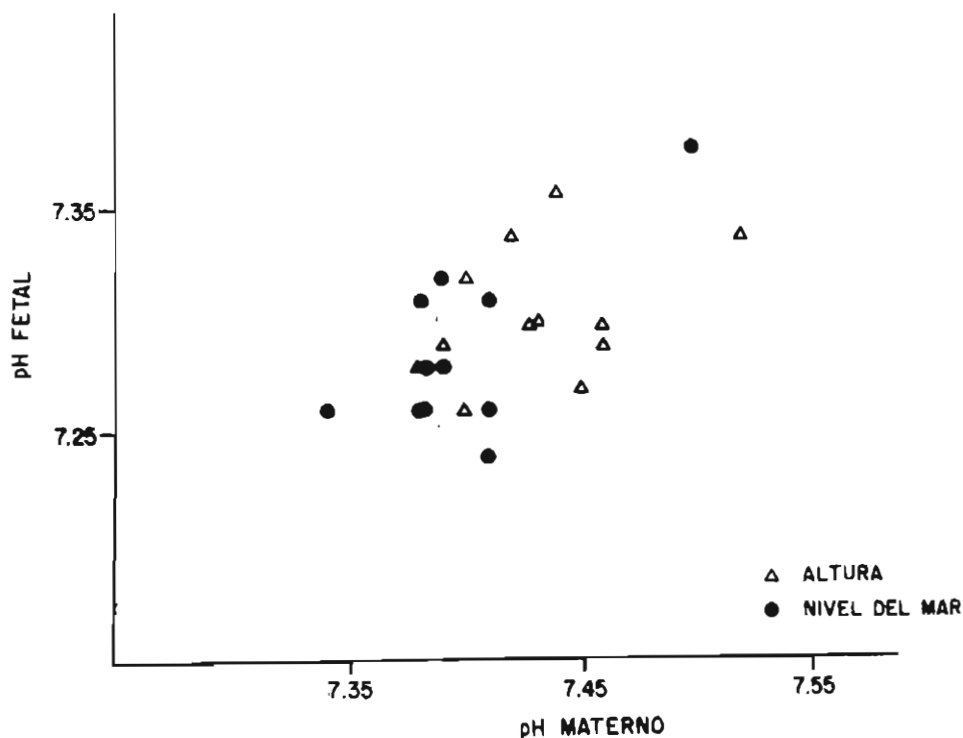


Figura Nº 4

Se ha determinado la edad gestacional en semanas, que es semejante aún cuando se comprueba una diferencia estadísticamente significativa al 5%.

En ninguno de los casos estudiados se halló evidencia de depresión en los recién nacidos de la altura, que evolucionaron normalmente.

DISCUSION

Cada año nacen en los andes aproximadamente 100,000 nuevos peruanos a altitudes mayores a los 3,000 m. S.N.M., si consideramos que de la población total del país, un 35% habita en los valles y altiplanos andinos ubicados en estas alturas, según el censo nacional de 1960 (24). Si bien se conoce bastante sobre las modificaciones biológicas de los diversos sistemas y órganos del hombre adulto que constituyen la adaptación a la vida en estas regiones habitadas, habiendo Monge (25) y Hurtado (26), ambos exponentes

del grupo peruano de investigadores de la altitud, presentado amplias revisiones de este tema, se ha estudiado poco las alteraciones que determina la altitud en el embarazo y parto en la especie humana.

Tensión de oxígeno y estado ácido-base de madre y feto durante el parto

Cohnstein y Zuntz (4) comunicaron en 1884 sus observaciones en ovejas, que indicaban que la saturación de oxígeno de la sangre fetal era considerablemente menor que la de la sangre materna y fue sir Joseph Barcroft (6) quien popularizó la comparación del feto "in útero" con el nombre que ha ascendido a los himalayas, por la baja tensión de oxígeno arterial que ambos presentan. Estas observaciones despertaron el interés en estudiar lo que ocurría en el embarazo y parto en las grandes elevaciones terrestres. En esta situación, no solamente se trata de que el feto está sometido a una baja tensión de oxígeno, sino de que la madre que porta dentro de sí este nuevo ser vive en condiciones de hipoxia.

Barrón y sus colaboradores (10) realizaron en 1958 en Morococha (4,500 m.) una serie de estudios en ovejas, describiendo las adaptaciones de la madre y placenta, que llevan al resultado final de que el feto de oveja "in útero" presente una tensión de oxígeno semejante a la que se encuentra a nivel del mar. Estudiaron también a tres embarazadas en Tuctu, (4,400 m. S.N.M.), describiendo hiperventilación con un incremento en la tensión de oxígeno e hipocapnea a nivel alveolar (11). Desde entonces, se ha llevado a cabo numerosos estudios sobre la influencia de la altitud simulada experimentalmente sobre la fisiología del embarazo en animales.

En humanos los estudios de Howard y col. (8) en Colorado mostraron que el hematocrito y la saturación de oxígeno del feto al nacimiento en Leadville a 3,000 m., eran similares a los que se encuentran a nivel del mar, considerando sin embargo estos autores que el método oximétrico que ellos emplearon no era el óptimo.

La insaturación arterial por el oxígeno y la baja tensión de este gas en la sangre del nativo de altura son observaciones fisiológicas bien conocidas, así como las importantes adaptaciones fisiológicas que él desarrolla para compensar la hipoxia derivada de la baja presión barométrica, descritas por Hurtado y otros investigadores (26). La tensión arterial de oxígeno del adulto en reposo en Cerro de Pasco se ha reportado en 47.6 ± 4 mm.Hg., $\bar{x} \pm$ ESM (27). Nuestros hallazgos muestran que la gestante en la fase de dilatación del período de parto eleva considerablemente su pO_2 a 60.8 ± 2 (tabla N° 6)

valor que aún cuando muy cercano al máximo teórico a esta altura, se halla considerablemente por debajo del pCO₂ del grupo control de nivel del mar, que presenta un valor de 95.0 ± 2.1 . Concomitantemente, el pCO₂ se encuentra muy significativamente reducido, a 24.5 ± 1.5 mm. de Hg., $\bar{x} \pm$ ESM, bastante por debajo del normal del nativo adulto en reposo de 32.4 ± 2.1 (27). Estos hallazgos confirman y extienden los de Hellegers y col. en Tuctu, e indican que durante el embarazo y parto, se añade a la hiperventilación de la altura la que produce el embarazo lográndose un marcado efecto de sumación. En tanto que a nivel del mar la hiperventilación no obtiene un incremento significativo de la pO₂ arterial, en la altura, debido a la insaturación de la hemoglobina circulante materna y a la forma de la curva de disociación de la oxihemoglobina, que se encuentra ahora en su fase de ascenso rápido, se logra un incremento de tensión de 13 mm. sobre aquella del nativo en reposo, con el incremento correspondiente en la cantidad de oxígeno que lleva la sangre materna al espacio intervilloso placentario.

Como resultado de este esfuerzo hiperventilatorio el pH de la sangre materna de 7.43 ± 0.11 se hace francamente alcalótico. Compensatoriamente, el bicarbonato se reduce a 15.8 ± 0.7 m.Eq./L. El "base-excess" de las madres de altura es significativamente diferente de aquel de nivel del mar y muestra una acidosis metabólica, configurándose así para la madre un disturbio mixto del estado ácido-base, que combina una moderada acidosis metabólica y una intensa alcalosis respiratoria con el pH desviado al rango alcalino. Tabla N° 6.

Los estudios de Adamsons y col. (28) han demostrado en primates superiores que las determinaciones de pO₂ y estado ácido-base en sangre capilar arterializada del cuero cabelludo fetal, obtenido durante el parto según la técnica de Saling (14) son un buen índice de las tensiones gaseosas y estado ácido-base de la sangre arterial que irriga la extremidad cefálica del feto durante el parto. Nuestros hallazgos indican que el feto en la altura presenta al nacer la misma tensión de oxígeno que a nivel del mar, indicando que las adaptaciones maternas y placentarias logran que la tensión de oxígeno que ofrece la sangre a los tejidos fetales se mantenga dentro del rango fisiológico normal. Puede pues aceptarse que, en relación al oxígeno, el feto es un "recién llegado" a la altura (26). Confirman así nuestras observaciones las de Reynafarje que tras un estudio cuidadoso de la médula ósea del recién nacido de altura no halló evidencia de un incremento en la eritropoyesis (29) y las de Saldaña y Arias-Stella (30) y de Recavarren y Arias-Stella (31) que no encon-

traron diferencias anatómicas entre el tronco arterial pulmonar o el ventrículo derecho del recién nacido en la altura y a nivel del mar.

El pCO₂ fetal en la altura se halla considerablemente reducido y la gradiente feto-materna para el CO₂ es pequeña, indicando que debido a la difusibilidad del CO₂ y al hiperventilación materna, el feto está sometido a una hipocapnea considerable. Hay una elevada correlación entre el pCO₂ de madre y feto ($r = 0.77$, $p < 0.001$, fig. 2) indicando que la disminución del pCO₂ materno por hiperventilación es el mayor factor de la hipocapnea fetal.

El pH del feto de la altura no es significativamente diferente del que presenta el feto de nivel del mar, siendo ambos acidóticos, pero en tanto que el feto de nivel del mar presenta una acidosis respiratoria y metabólica, el feto de la altura presenta un disturbio mixto, con una alcalosis respiratoria con pCO₂ disminuido y una acidosis metabólica más intensa con una "BE" promedio de -7.41 ± 1.6 . Cabe recalcar que todos los recién nacidos de altura tenían un apgar normal y no mostraron signos de depresión. Morishima y col. (32) en la rata y Motoyama y col. (33) en la oveja, han demostrado experimentalmente que la hiperventilación materna determina una acidosis metabólica en el recién nacido y Newman y col. (34) han mostrado en el humano que la hipocapnea materna correlaciona bien con un incremento en la acidosis metabólica fetal. En las observaciones que se presentan hay un alto grado de correlación entre la pCO₂ materna y el "base excess" fetal (fig. N° 3, $r = 0.73$, $p < 0.001$).

Aun cuando puede postularse que la acidosis metabólica fetal de la altura es fisiológicamente importante para mantener un pH normal y una adecuada oxigenación de la hemoglobina fetal, sus implicaciones clínicas y mecanismo quedan por investigar.

Bajo peso al nacer

Lichty y col. (7) comunicaron en 1957 sus observaciones en Condado del Lago, un distrito minero ubicado a 3,000 m. S.N.M., en Colorado, donde hallaron una elevada incidencia de 30.8% de "prematuridad por peso", así como una menor talla y circunferencia craneana del recién nacido. Una encuesta nutricional demostró que estos hallazgos no eran debidos a factores de deficiencia alimentaria.

TABLA N° 5

ESTADÍSTICAS DE LOS DATOS CLÍNICOS DE MADRE Y RECIÉN NACIDO DE LOS PARTOS DE CERRO DE PASCO Y LIMA

	Cerro de Pasco (4,200 m.) $\bar{x} \pm \text{ESM}$	Lima (150 m.) $\bar{x} \pm \text{ESM}$	p
Madre			
Edad	(12) 25.12 \pm 1.83	(11) 28.27 \pm 2.05	N.S.
Paridad	(12) 4.08 \pm 0.92	(11) 3.18 \pm 0.57	N.S.
Recién nacido			
Peso	(12) 2,865 \pm 87	(10) 3,376 \pm 142	< 0.01
Talla	(12) 48.50 \pm 0.40	(10) 52.70 \pm 0.70	< 0.01
E. gestacional, sem.	(10) 39.80 \pm 0.42	(11) 39.91 \pm 0.37	N.S.
Ind. maduración, U *	(12) 32.46 \pm 0.63	(11) 34.54 \pm 0.64	< 0.05
Puntaje apgar, U	(12) 9.0 \pm 0.21	(11) 9.1 \pm 0.25	N.S.

[] Número de observaciones.

* Según Farr, V., Ref. 38.

TABLA N° 6

ESTADÍSTICAS DE LA TENSION DE OXIGENO Y PARAMETROS ACIDO-BASE DE MADRE Y FETO EN LOS PARTOS DE CERRO DE PASCO Y LIMA

	Cerro de Pasco (4,200 m.) $\bar{x} \pm \text{ESM}$	Lima (150 m.) $\bar{x} \pm \text{ESM}$	p
Madre			
pO ₂ , mm.Hg.	(12) 60.75 \pm 2.02	(11) 91.00 \pm 2.09	< 0.01
pCO ₂ , mm.Hg.	(12) 24.54 \pm 1.48	(11) 32.36 \pm 1.06	< 0.01
pH, U	(12) 7.432 \pm 0.11	(11) 7.397 \pm 0.12	< 0.05
HCO ₃ ⁻ , m.Eq./L	(12) 15.88 \pm 0.76	(11) 19.46 \pm 0.63	< 0.01
B.E., m.Eq./L	(12) -6.33 \pm 0.68	(11) -4.14 \pm 0.66	< 0.05
Feto			
pO ₂ , mm.Hg.	(11) 19.00 \pm 1.16	(9) 21.55 \pm 1.12	N.S.
pCO ₂ , mm.Hg.	(9) 29.88 \pm 3.43	(11) 45.82 \pm 1.68	< 0.01
pH, U	(12) 7.296 \pm 0.12	(11) 7.287 \pm 0.12	N.S.
HCO ₃ ⁻ , m.Eq./L	(9) 13.91 \pm 1.49	(11) 21.14 \pm 1.06	< 0.01
B.E., m.Eq./L	(9) -7.41 \pm 1.64	(11) -1.78 \pm 1.18	< 0.02

[] Número de observaciones.

En el Perú, Alzamora en 1958 comunicó una también alta incidencia de 17.5% de "prematuridad" para La Oroya a 3,800 m. S.N.M. (9). Desde entonces se han reportado numerosos estudios que demuestran que el recién nacido de la altura tiene un peso menor al nacer. McClung (35) ha publicado recientemente una documentada monografía que incluye una revisión de la literatura científica sobre este punto, así como los resultados de sus observaciones en Cuzco (3,400 m. S.N.M.) y Lima, concluyendo que "en la altura se encuentra una reducción significativa del peso al nacer, debida con la mayor probabilidad a la hipoxia ambiental". Nuestras observaciones, muestran un peso promedio significativamente menor al de nivel del mar (tabla Nº 5).

En las publicaciones iniciales (7), (9) se ha descrito una mayor incidencia de "prematuridad", clasificando como prematuro a todo recién nacido con peso menor a los 2,500 gms. según el criterio propuesto por Ylppo, vigente en ese momento. En los estudios posteriores se ha incluido en las observaciones solamente a recién nacidos de más de 2,500 gms. con el criterio de excluir de esta manera a los niños "prematuros".

Desde 1961 y atendiendo las recomendaciones del Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (36), se reconoce que los niños de "bajo peso al nacer" comprenden dos grupos: el de los verdaderos "prematuros", con un tiempo de gestación menor a 37 semanas contadas a partir del primer día de la última regla materna y el de los "recién nacidos a término de peso bajo", que algunos autores califican como "distróficos fetales". Esta distinción es importante dado que los "prematuros verdaderos" tienen un comportamiento clínico diferente, con una mortalidad neonatal de 104.3%, tres veces mayor que la del "niño a término de peso bajo", de 32.0% (37).

En nuestro tercer estudio, con el objeto de tratar de establecer a cual de estas categorías pertenece al recién nacido de peso bajo de la altura, hemos investigado tanto la edad gestacional cuanto el "índice de maduración", dado que éste correlaciona bien con el tiempo de gestación, encontrándose considerablemente retrasado cuando se trata de recién nacidos de peso bajo por verdadera prematuridad (38). Como se observa en la tabla 2 los recién nacidos de la altura, aún cuando en algunos casos tienen un peso menor de 2,500 gms. no son prematuros verdaderos y deben ser mejor clasificados como "nacidos a término de peso bajo". Estos datos indican que la influencia del ambiente de altura condiciona alteraciones del desarrollo intrauterino que determina una mayor incidencia de niños de término de peso bajo al nacer.

En base a este estudio piloto postulamos que en la altura se encuentra un incremento de la tasa de "recién nacidos a término de peso bajo" con su patología característica, con una mayor incidencia de anomalías congénitas (11% contra 5.9%) y una mayor incidencia de hipoglicemia y hemorragia intrapulmonar, en tanto que los prematuros son más susceptibles al síndrome de insuficiencia respiratoria y a la hemorragia intraventricular (37). Esta hipótesis requiere de observaciones clínicas más amplias.

Desde los primeros trabajos de Zondek en 1954 se ha propuesto la determinación de la excreción urinaria de estriol total como un índice de sufrimiento y viabilidad fetal". Numerosos estudios europeos y norteamericanos han comunicado que cuando la excreción urinaria de estriol se encuentra por debajo de 12 mgm./24 hs. existe "sufrimiento fetal" y se considera que una excreción menor de 4 mgm./24 hs. generalmente indica muerte fetal intrauterina (39).

En nuestro primer estudio en la altura (12), hemos hallado una excreción de estriol muy disminuida, con un promedio de 10.6 mgm./24 hs., sin embargo, los recién nacidos no se encontraban clínicamente deprimidos y evolucionaron normalmente. Igualmente, una excreción urinaria de menos de 4 mgm./24 hs., que se observó en 3 casos, no implicó muerte fetal. Frandsen y Stakeman (40), Coyle y Brown (41), y Jayle (42) han descrito la correlación existente entre la excreción urinaria de estriol total y el peso del recién nacido.

Para aclarar el significado y mecanismo de esta menor excreción de estriol, hemos llevado a cabo en un segundo estudio, la determinación de los niveles plasmáticos de estriol total en sangre mixta del cordón umbilical y en sangre venosa periférica materna. En la altura se encuentran tasas de estriol que aunque menores no son significativamente diferentes de las de la costa, salvo las diferencias al 5% entre las tasas de cordón umbilical (13). El peso del recién nacido, también menor en esta serie en la altura (fig. Nº 6, $p < 0.01$) correlaciona significativamente con las tasas de estriol total en sangre de cordón ($r = 0.52$, $p < 0.01$).

La presencia de una excreción urinaria de estriol muy considerablemente disminuida, con niveles plasmáticos semejantes indica que la unidad feto-placentaria en la altura presenta una menor producción de estriol. Las causas de esta podrían ser: (1) un menor aporte de precursores maternos (2), un menor desarrollo de la suprarrenal e hígado fetales, y (3) una disminución en la aromatización placentaria de los precursores de origen fetal. Además, indica que el manejo renal del estriol en la altura es probablemente diferente, con una

menor tasa de aclaramiento, dado que se encuentran niveles plasmáticos maternos semejantes con excreciones urinarias considerablemente menores en la altura.

Coyle y Brown (41) comunicaron una menor excreción urinaria de 15 mgm./24 hs., en promedio para los recién nacidos de su serie con un peso menor de 2,950 gms., estadísticamente diferente ($p < 0.05$) del promedio de 25 mgm. por 24 hs. del grupo de niños de peso mayor de 3,600 gms. Naeye (43) ha demostrado hipoplasia suprarrenal en el niño de "bajo peso al nacer" de algunas embarazadas con diabetes mellitus. La menor excreción de estríol durante el embarazo en la altura y la menor producción que indican los niveles plasmáticos durante el parto, sugieren que el recién nacido en la altura tiene también una reducción en la masa suprarrenal con una menor transformación de precursores y una menor capacidad de 16 alfa-hidroxilasa. Desde que el estradiol y la estrona no dependen de la contribución biosintética fetal en la misma magnitud, su excreción no está tan afectada como aquella del estríol.

Nuestros hallazgos sobre la menor excreción urinaria de estrógenos han sido recientemente confirmados y extendidos por Rodríguez y col. (44) que comunicaron el resultado de sus observaciones en La Oroya (3,750 n. S.N.M.) donde encontraron una menor excreción de estríol en la altura, la que se observa durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Nuestras observaciones confirman igualmente, que en la altura se observa un incremento del peso placentario referido al peso del recién nacido, es decir un "coeficiente placentario" mayor (tabla Nº 6), como han comunicado Kruger y Arias-Stella (45). Los estudios en animales de Barron y col. (10) han demostrado que el volumen sanguíneo placentario es mayor en la altura. Los estudios de morfohistometría placentaria de Monroe (46) y de Kadar (47) han demostrado en la placenta humana el incremento del área vascular de este órgano, lo que constituye un mecanismo de compensación muy importante. Tominaga y Page (48) han sugerido que además de este aumento considerable del área de difusión, puede producirse por la hipoxia un adelgazamiento de la membrana placentaria humana.

Mortalidad perinatal y alteraciones de la reproducción en la altura

Puede considerarse con Verzhbinskaya a la capacidad de reproducirse de una especie como el índice de una completa adaptación a su medio (49). En un estudio por encuesta de la fecundidad en la ciudad de Cerro de Pasco recién-

temente realizado para el Instituto de Investigaciones de la Altura por el Centro de Investigaciones Sociales por Muestreo (50), se ha comprobado que la fertilidad en la ciudad de Cerro de Pasco es muy alta, con una tasa bruta de nacimientos de 53 a 54 mil y una tasa bruta de reproducción de 3.8%. Según la "historia de embarazos", el 94% terminan en nacidos vivos, indicando una baja tasa de aborto. Estas cifras demuestran que los nativos de Cerro de Pasco no presentan evidencia significativa de alteración en la fertilidad, que por el contrario es bastante elevada. De otro lado, en este mismo estudio se ha encontrado una elevada tasa de mortalidad infantil de 100 por mil indicando que uno de cada 10 recién nacidos perece antes de cumplir un año.

Mazzess (51) estudiando los resultados del Censo Nacional del Perú de 1960 ha reportado que la mortalidad neonatal se incrementa con la altura, siendo casi el doble en la altura que a nivel del mar (52.8% vs. 28%) y Grahn y Kratchmann (52) han reportado un hallazgo semejante para los Estados Unidos aún cuando con un incremento menor.

Todas estas observaciones indican que la alteración mayor de la función reproductiva en la altura está dada por una mayor morbilidad neonatal e infantal. Nuestros estudios sugieren que el recién nacido en la altura es con frecuencia un niño "a término de peso bajo" o "distrófico fetal", y se conoce que la mortalidad y morbilidad se encuentran elevadas en este grupo (37). Nuestros estudios de excreción de estriol y de tasas plasmáticas indican que estos niños presentan una menor reserva funcional evidenciada por una menor producción de estriol. Estos niños, al nacer en los andes, presentan igualmente trastornos metabólicos definidos, determinados por la hiperventilación materna, con una hipocapnea marcada y acidosis metabólica.

Es muy probable que todos estos factores biológicos se encuentren a la base de la mayor mortalidad neonatal que se observa en la altura y que una mejor comprensión de su mecanismo y factores causales, y el desarrollo de técnicas asistenciales que ello permita, pueda contribuir a evitar esta pérdida de vidas humanas.

SUMARIO Y CONCLUSIONES

1.— Hemos comprobado que la tensión de oxígeno de la sangre capilar fetal durante el parto en la altura es semejante a aquella que se encuentra en el feto de nivel del mar, lo cual hace improbable la hipótesis de "hipoxia intrauterina fetal".

- 2.— Hemos comprobado asimismo que durante el parto, el feto de la altura sufre un grado considerable de hipocapnea y acidosis metabólica.
- 3.— Nuestras observaciones confirman que el recién nacido de la altura tiene frecuentemente "bajo peso al nacer". No es realmente un "prematuro", dado que su edad gestacional y su índice de maduración son similares y debe en este caso ser considerado como un "recién nacido a término de bajo peso". En este grupo se ha comunicado un incremento de la incidencia de malformaciones congénitas, hipoglicemia, y patología pulmonar (37).
- 4.— Las observaciones que presentamos tienen una relación definida con fenómenos clínicos y demográficos. Se ha comunicado que el recién nacido en la altura presenta una mayor incidencia de mortalidad neonatal (51), lo cual podría deberse a que la gestación en condiciones hipóxicas determina que nazcan niños que tienen una menor reserva funcional suprarrenal y que sufren de acidosis metabólica e hipocapnea, lo cual les hace más susceptibles a ser víctimas de los fenómenos de agresión del medio externo.

SUMMARY

The oxygen tension and acid-bases status of mother and fetus have been studied at delivery in 12 subjects from Lima (150 m.) and Cerro de Pasco (4,200 m.), Perú. Despite the low pO_2 (60.7 ± 2 mm.Hg., $\bar{x} \pm$ SEM) of maternal arterial blood at altitude, the tension of oxygen measured in microsamples of arterialized capillary blood from the fetal scalp was similar at altitude (19.0 ± 1.16 mm.Hg.) and sea level (21.5 ± 1.12 mm.Hg.). The fetus at altitude is born with a mixed acid-base disturbance that combines a respiratory alkalosis ($pCO_2 = 29.8 \pm 3.4$ mm.Hg.) with a metabolic acidosis (base-excess = -7.4 ± 1.6 m.Eq./L) and a pH similar to that found at sea level. The low fetal pCO_2 correlates well with a decreased maternal pCO_2 , at altitude, due to the additive effects of the hyperventilations of altitude and pregnancy ($r = 0.77$, $p < 0.001$). There is a high degree of correlation between the maternal pCO_2 and the fetal base-excess ($r = 0.73$, $p < 0.001$).

Our findings indicate that the neonate at altitude is frequently "small for dates", with the corresponding risks of congenital malformations, hypoglicemia and pulmonary pathology. They will thus have an important meaning on the observed increase in neonatal mortality at altitude.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— COBO, B.: Historia del Nuevo Mundo, Sevilla, 1897, Vol. 2-3.
- 2.— MONGE, M. C. y MORI-CHAVEZ, P.: An. Fac. Med. Lima, 25: 34, 1942.
- 3.— DONAYRE, J.: In Life at High Altitudes, Ed. PAHO/WHO, Scientific Pub. N° 140, Washington, 1966, pág. 74.
- 4.— COHNSTEIN, J. and N. ZUNTZ: Arch. Ges. Physiol. 34: 173, 1884.
- 5.— HASELHORST, G., & K.: Stromberger, Geburst Gynak, 98, 49° 1930.
- 6.— BARCROFT, J.: Physiol. Rev., 16: 103, 1936.
- 7.— LICHTY, J. A., TING, R. Y., BRUNS, P., and E. DYAR: Am. J. Dis. Child., 93: 666, 1957.
- 8.— HOWARD, R. C., BRUNS, P., and J. A. LICHTY: Am. J. Dis. Child. 93: 674, 1957.
- 9.— ALZAMORA, O.: Rev. Asoc. Med. de Yauli, 3: 75, 1958.
- 10.— BARRON, D. H., J. METCALFE, G. MESCHIA, W. HUCKABEE, A. HELLEGERS, and H. PRYSTOWSKY, in: Symposium on the Physiological Effects of High Altitude, Oxford, Pergamon Press, 1963.
- 11.— HELLEGERS, A., J. METCALFE, W. HUCKABEE, H. PRYSTOWSKY, G. MESCHIA and D. BARRON: Am. J. Obst. & Gyn., 82: 241, 1961.
- 12.— SOBREVILLA, L. A., I. ROMERO, F. KRUGER y J. WHITTEMBURY: Am. J. Obst. & Gyn., 102, 828, 1968.
- 13.— SOBREVILLA, L. A., I. ROMERO y F. KRUGER: Am. J. Obst. & Gyn., 110: 596, 1971.
- 14.— SALING, E.: Arch. Gynak., 197: 108, 1962.
- 15.— SEVERINGHAUS, J. W.: J. Appl. Phys., 21: 1108, 1966.
- 16.— HELLEGERS A. y J. SCHRUEFER: Am. J. Obst. & Gyn., 81: 377, 1963.
- 17.— ASTRUP, P., K. ENGEL, K. JORGENSEN, O. SIGGARD-ANDERSEN: Ann. N. Y. Acad. Sc., 133: 59, 1966.
- 18.— APGAR, V. y D. HALADAY: J. Am. Med. Assoc., 168: 1895, 1958.
- 19.— FARR V., MITCHEL R., NELIGAN G., & J. PARKIN: Develop. Med. Child. Neurol. 8: 507, 1966.
- 20.— SNEDECOR, G. W.: Statistical Methods, Ed. Iowa State Univ. Press, Ames, Iowa, U.S.A., 5th. Ed., 1956.
- 21.— SIGGAARD ANDERSON, O.: The acid-base status of the blood, Ed. Williams & Wilk; Baltimore, U.S.A., 3rd. Ed., 1965, pág. 28.
- 22.— BENIRSCKE, K.: Obst. and Gyn. 18: 309, 1961.
- 23.— SOBREVILLA, L. A.: Ginecología y Obstetricia, pte. vol.
- 24.— MONGE MEDRANO, C.: Demografía y Altitud, en: Población y Altitud Ed. L. Sobrevilla et. al., Imp. Sesator, Lima, 1966, pág. 28.
- 25.— MONGE M. C., y MONGE C. C.: High Altitude Diseases, Mechanism and Management, Ed. I. N. Kugelmass. C. C. Thomas, Springfield, Ill. E.U.A., 1966.

- 26.—HURTADO, A.: Aclimatación a la altura. Conferencias Eduardo Braun-Menéndez, Cía. Imp. Argentina, Buenos Aires, Argentina, 1966.
- 27.—SØRENSEN, S., y J. SEVERINGHAUS, J.: *Appl. Phys.* 25: 211, 1968.
- 28.—ADAMSONS, K., R. BEARD & R. MYERS: *Am. J. Ob. & Gyn.* 107: 435, 1970.
- 29.—REYNAFARJE, C., J.: *Pediatr.*, 54: 152, 1959.
- 30.—SALDAÑA, M., y J. ARIAS-STELLA: *Circulation* 27: 1094, 1963.
- 31.—RECAVARREN, S., y J. ARIAS-STELLA: *Am. J. Path.* 41: 467, 1962.
- 32.—MORISHIMA, H., S. DANIEL, K. ADAMSONS, & L. JAMES: *Am. J. Ob. & Gyn.* 93: 269, 1965.
- 33.—MOTOYAMA, E., G. ACHESON, F. RIVARD, C. H. COOK: *Lancet*, 1: 286, 1966.
- 34.—NEWMAN, W., L. MCKINON, L. PHILLIPS, P. PATERSON, & C. WOOD: *Am. J. Ob. & Gyn.*, 99: 61, 1967.
- 35.—McCLUNG, P.: *Effects of high altitude on human birth*, Ed. Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass., 1969.
- 36.—Tercer Informe del Comité de Expertos en Salud de Madre y Niños: Aspectos generales del peso bajo al nacer, *Tech. Rep. World Health Org.*, 217: 1-17, 1961.
- 37.—YERUSHALMY, J., J.: *Pediatrics*, 71: 164, 1967.
- 38.—FARR, V., & R. MITCHELL: *Am. J. Obst. & Gyn.* 103: 380, 1969.
- 39.—KLOPPER, A.: *Am. J. Ob. & Gyn.* 107: 807, 1970.
- 40.—FRANSEN y STAKEMAN, *Danish Med. Bull.*, 7: 95, 1960.
- 41.—COYLE M., y J. B. BROWN: *J. of Obst. & Gyn. of Brit. Comm.* 70: 225, 1963.
- 42.—JAYLE, M. F.: *Hormonologie de la Grossesse humaine*, Ed., Gauthier-Villars, Paris, 1965.
- 43.—NAEYE, R.: *Infants of Diabetic mothers: a quantitative morphologic study*, *Pediatrics*, 35: 980, 1965.
- 44.—RODRIGUEZ, W., A. CHANG y K. VELASQUEZ: *Altitud y excreción urinaria de estrógenos durante el embarazo*, 2º Cong. Bolivariano de Endocrinología, pág. 119, Lima, 1969.
- 45.—KRUGER, H., y J. ARIAS-STELLA: *Am. J. Obst. & Gyn.* 106: 586, 1970.
- 46.—MONROE, A.: *Morfohistometría de la placenta y el recién nacido en la altura y a nivel del mar*. Tesis Bachiller, s/n., Univ. San Agustín, Arequipa, Perú, 1966.
- 47.—KADAR, K.: *Morfometría comparativa de la placenta humana a nivel del mar y en las grandes alturas*, Tesis Bachiller, Nº 3215, Univ. Per. Cayetano Heredia, Lima, 1970.
- 48.—TOMINAGA, T. and E. PAGE: *Am. J. Obst. & Gyn.*, 94: 679, 1966.
- 49.—VERZHBINSKAYA, cit. por GUERRA-GARCIA R., en *Población y Altitud*. Ed. L. SOBREVILLA et. al., Sesator, Lima, 1965, pág. 153.
- 50.—*Encuesta de Fertilidad en la Ciudad de Cerro de Pasco*, Centro de Investigaciones Sociales por Muestreo, Ed., SERH, Lima, 1968.
- 51.—MAZZESS, R. B.: *Neonatal mortality and altitudes in Peru*, *Am. J. Phys. Anthropol.* 23: 209, 1965.
- 52.—GRAHN D. y J. KRATCHMAN: *Variation in neonatal death rate and birth weight in the United State and possible relations to environmental radiation, geology and altitude*. *Am. J. Human Genet.*, 15: 329, 1963.