

EFFECTO DE LA ALTITUD SOBRE EL PESO AL NACER Y EVENTOS PERINATALES ADVERSOS EN DOS POBLACIONES ARGENTINAS

EFFECT OF HIGH ALTITUDE ON BIRTH WEIGHT AND ADVERSE PERINATAL OUTCOMES IN TWO ARGENTINE POPULATIONS

Carlos Grandi¹, José Dipierri², Guillermo Luchtenberg¹, Angélica Moresco³, Emma Alfaro⁴

Resumen

Introducción: existe poca información sobre la relación entre tamaño al nacer y altura geográfica ajustada para factores maternos y obstétricos potencialmente confusores.

Objetivo: analizar la variación, en función de la altitud geográfica, del Peso al Nacimiento (PN) y resultados perinatales adversos, en dos poblaciones argentinas.

Material y Métodos: 4000 registros de recién nacidos (RN) de Jujuy y 4000 de Buenos Aires (Maternidad Sardá) (1996-2000), seleccionados y aleatorizados del Sistema Informático Perinatal. Los datos provenían de la Maternidad Sarda (20 msnm) y las regiones jujeñas: Ramal (500 msnm), Valle (1200 msnm), Quebrada (2500 msnm) y Puna (3500 msnm). Variables resultado: PN >3000 g, PN <2500 g, Índice Ponderal (IP), prematuridad, pequeño para edad gestacional (PEG) y restricción del crecimiento intrauterino (FGR). Variables confusoras: edad, tipo de pareja, educación, sobrepeso-obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial, preeclampsia, infección urinaria, restricción del crecimiento y terminación cesárea.

Resultados: Se observó un gradiente altitudinal creciente para madres adolescentes y decreciente para las variables obstétrico-maternas. El PN, PN >3000 g, PN <2500 g e Índice Ponderal se asociaron negativamente con altitud ($p < 0.001$). La prevalencia de prematuridad, PEG y FGR mostraron un comportamiento opuesto ($p < 0.001$). Ajustados para variables confusoras el PN <3000 g, PEG, FGR < 0.90 e IP < 2.53 mostraron mayor riesgo con la altitud geográfica ($p < 0.05$).

Conclusiones: La altitud se asoció independientemente con restricción del PN y resultados perinatales adversos. Dado el impacto de la reducción del PN en el riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles, se debería evaluar esta relación en otras poblaciones, independientemente de su localización altitudinal.

Palabras Clave: altitud, hipoxia, peso al nacer, retardo del crecimiento fetal

Abstract

Introduction: Depending on the geographical altitude the purpose of this work was to analyze in two Argentine populations the variation of birth weight (BW) and adverse perinatal outcomes, adjusting for maternal and obstetric factors.

Material and Methods: Data from 4000 births in the provinces of Jujuy and 4000 in Buenos Aires (Sarda Maternity Hospital) (1996-2000) recruited and randomized from the Perinatal Information System was used. The data were grouped according to an altitudinal gradient composed by Sarda Maternity (20 masl) and the geographic regions of Jujuy province: Ramal (500 masl), Valle (1200 masl), Quebrada (2500 masl) and Puna (3500 masl). Outcome variables were BW > 3000 g, BW < 2500 g, ponderal index (PI), prematurity, small for gestational age (SGA) and intrauterine growth restriction (FGR), while potentially confounding variables were: age, type of partner, education, overweight, obesity, smoking, hypertension, preeclampsia, urinary infection, growth restriction and cesarean section.

Results: An increasing altitudinal gradient for adolescent mothers (<19years) and decreasing for the

1. Unidad Epidemiología Perinatal y Bioestadística. Maternidad Sardá, Buenos Aires.

2. Cátedra de Antropología Biológica I. Facultad de Humanidades y Ciencias Sociales. Universidad Nacional de Jujuy, Argentina.

3. Becaria "Ramón Carrillo - Arturo Oñativia", Ministerio de Salud, Argentina. Maternidad Sardá, Buenos Aires, Argentina.

4. Universidad Nacional de Jujuy, CONICET

Correspondencia: Carlos Grandi. Unidad Epidemiología Perinatal y Bioestadística, Maternidad Sardá, Buenos Aires, Argentina
cgrandi@intramed.net

Financiamiento: este estudio fue parcialmente financiado por una Beca "Ramón Carrillo - Arturo Oñativia", Ministerio de Salud, Argentina (AM)

rest of the maternal obstetric variables was observed. The BW, BW>3000 g, BW<2500g and PI were negatively associated with altitude ($p < 0.001$). Prematurity, SGA and FGR showed an opposite trend ($p < 0.001$). Adjusted for confounding variables BW <3000 g, SGA, FGR<0.90 and PI <2.53 showed an increased risk with geographical altitude ($p < 0.05$).

Conclusions: Altitude was independently associated with BW restriction and adverse perinatal outcomes. Given the impact of BW reduction in the risk of chronic non-communicable diseases this relationship in other populations, regardless of their location altitude, should be assessed.

Key words: altitude; hypoxia; birthweight; fetal growth restriction

Introducción

El peso de nacimiento (PN) es a la vez un indicador de crecimiento fetal y de salud individual y poblacional¹. Constituye el principal determinante de la mortalidad perinatal e infantil y tiene una fuerte asociación con la salud infantil y del adulto^{2,3}.

Resulta de interés la caracterización antropométrica de las poblaciones humanas de altitud en las distintas fases de la ontogénesis, en éste caso a través de la consideración del PN y sus condicionantes fetales y maternos. Refuerzan éste interés los antecedentes bibliográficos que indican que las respuestas biológicas a la hipoxia hipobárica (disminución de la presión parcial de oxígeno), a través de los cambios antropométricos y fisiológicos, no son uniformes entre las poblaciones residentes en diferentes ambientes de altitud⁴⁻⁶.

La disminución de la saturación del O₂ arterial es suficiente para alterar el metabolismo y retrasar el crecimiento celular^{5,7}. La hipoxia hipobárica prenatal es compensada por un aumento del flujo sanguíneo uterino y este fenómeno es más notorio en las mujeres andinas o tibetanas secularmente residentes en estos ambientes que en las de otro origen, europeo o chino, recientemente aclimatadas⁸⁻¹⁰.

Se ha intentado explicar la disminución del PN en la altitud (> 2500 msnm) por el ambiente social y nutricionalmente empobrecido asociado a este ambiente extremo y por el estatus económico materno. Sin embargo, la disminución del PN con el aumento de la altitud geográfica ha sido constatada incluso en investigaciones llevadas a cabo en países desarrollados y en regiones de un mismo país con condiciones socioeconómicas similares, donde se pudo verificar que la altitud geográfica "per se", más que el estatus económico materno, se asociarían a una disminución del PN y una alteración de la forma corporal¹¹. Dado que no todos los niños nacidos de madres con hipertensión arterial presentan un retraso del crecimiento y que esta condición es frecuentemente observada en gestaciones que transcurren por encima de los 2500 msnm, existe evidencia creciente de que la hipoxia

sería el factor determinante no solo del retraso del crecimiento intrauterino, sino también de la hipertensión gestacional y de la preeclampsia^{5,12}.

Debido a la localización de la provincia de Jujuy sobre las estribaciones andinas, sus poblaciones se encuentran sometidas al efecto de la altitud geográfica, lo que no ocurre en Buenos Aires, a nivel del mar. Además de la hipoxia hipobárica, los ambientes de altitud imponen a las poblaciones residentes en ellos numerosos factores estresantes: gran amplitud térmica, baja humedad relativa, escaso aporte nutricional y alta radiación cósmica². Existen antecedentes sobre la disminución del PN con el incremento de la altura geográfica en dos provincias del Noroeste Argentino: Jujuy y Catamarca¹³⁻¹⁸. Sin embargo, se desconoce el comportamiento de otros indicadores relacionadas con el tamaño alcanzado al momento del nacimiento.

A partir de la comparación interpoblacional de los nacimientos sucedidos en la provincia de Jujuy, distribuidos según un gradiente altitudinal, con los de una población de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires situada al nivel del mar, el objetivo de este estudio fue analizar la variación del PN con la altura geográfica y su asociación con resultados perinatales adversos (entre otros, prematuridad, retraso del crecimiento y cesárea).

Métodos

Se trata de un estudio observacional y analítico, de tipo poblacional basado en los datos registrados en el Sistema Informático Perinatal (SIP)¹⁹ correspondientes a los nacimientos ocurridos entre 1996 y 2000 en la provincia de Jujuy y en la Maternidad Sardá de Buenos Aires. La provincia de Jujuy se dividió, según la altitud promedio en metros sobre el nivel del mar (msnm), en cuatro regiones ecológicas claramente definidas: Ramal (500 msnm), Valle (1200 msnm), Quebrada (2500 msnm) y Puna (3500 msnm). La Maternidad Sarda está situada a 20 msnm.

Se incluyeron todos los RN vivos de 24 semanas o más de edad gestacional (EG) y más de 500 g de PN. Se excluyeron los nacimientos con falta de

información del PN, sexo, edad gestacional, talla y peso materno, los que fueron producto de un embarazo múltiple, presentaban una EG menor a 24 semanas o mayor a 42 semanas y malformaciones congénitas. Los datos se aleatorizaron por medio del programa Excell® realizándose todos los análisis estadísticos con 1000 casos de cada región de Jujuy (total 4000) y 4000 de la Maternidad Sardá. Variables de resultado:

- a) Prematurez (edad gestacional [EG] <37 semanas);
- b) PN > 3000 g (indicador de salud recomendado por OPS 20, categoría que debe superar el 85%; para el análisis de riesgo se operacionalizó como <3000 g);
- c) PN < 2500 g o Bajo Peso (BP);
- d) PN <1500 g o Muy Bajo Peso al Nacimiento (MBP);
- e) Pequeño para Edad Gestacional (PEG) (<percentilo 10 de la curva local)²¹;
- f) Restricción del Crecimiento Intrauterino (en inglés Fetal Growth Ratio [FGR]), definida como la razón entre el peso al nacer observado y la media del peso de nacimiento para cada edad gestacional del estándar local²¹. Un recién nacido fue clasificado sin restricción del crecimiento si la FGR estaba entre 0.90 – 1.10, con restricción leve: FGR 0.80 - 0.89, moderada: FGR 0.75 – 0.79 (percentilo inferior a 4.3) y severa: FGR < 0.75 (percentilo inferior a 1.7) 22,23. El punto de corte para el grupo con restricción del crecimiento (<0.90) es aproximadamente comparable con la definición convencional (<10° percentilo). Se incluye este abordaje porque provee importante información clínica (porcentaje de peso por debajo de la media);
- g) Índice Ponderal (IP = 100 x PN [g]/ talla [cm]³); el punto de corte para categorizar “restricción del crecimiento” se operacionalizó según el primer cuartil de la distribución (percentilo 25, IP<2.53 g/cm³). El IP es similar al Índice de Masa Corporal (IMC), pero permite una comparación más confiable entre individuos de diferente estatura;
- h) Edad gestacional (semanas completas) al parto por fecha de la última menstruación (FUM) o ecografía precoz (1er Trimestre),
- i) PN (gramos);
- j) Sexo del RN (femenino/ masculino);
- k) Cesárea (con o sin trabajo de parto).

Variable de Exposición (E, Factor de Riesgo):

Altitud (msnm) de residencia de cada una de las madres según las 4 regiones definidas para la provincia de Jujuy y la Maternidad Sardá.

Variables potencialmente confusoras: a) Edad materna al parto (años); b) Pareja estable (SI/NO); c) Nivel de educación (número de años alcanzados); d) Número de gestaciones anteriores; e) Número de hijos vivos anteriores; f) Índice de Masa Cor-

poral preconcepcional (Kg/m²); g) Tabaquismo (SI/NO); h) Hipertensión arterial previa (HTA,SI/NO, > 140 mm Hg [sistólica] o > 90 mm Hg [diastólica]); i) Preeclampsia (SI/NO, HTA más proteinuria [mét. cualitativo > 1+, o 300 mg /l en 24 hs); j) Infección urinaria (SI/NO); k) Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU, SI/NO).

Análisis estadístico

El análisis estadístico incluyó el cálculo de medidas de tendencia central (media, mediana y proporciones) y medidas de dispersión (desviación estándar [DS], intervalo intercuartil e intervalo de confianza del 95% [IC 95%]). Para la comparación de variables continuas a través de las regiones se emplearon, según la distribución, las pruebas ANOVA y Kruskal-Wallis y la prueba de Chi² para la comparación de proporciones y el análisis de tendencias. El riesgo bivariado se calculó mediante el Odds Ratio (OR, IC 95%). También se calculó el Riesgo Atribuible Poblacional (RAP) y su intervalo de confianza al 95%.

El potencial efecto confusor de reconocidos factores sobre la asociación entre las variables analizadas y la altitud se exploraron mediante modelos de regresión logística múltiple (incondicional). La calibración (confiabilidad) del modelo se estimó según la prueba de Hosmer-Lemeshow, mientras que la discriminación (resolución) se realizó mediante la curva ROC, que diferencia entre individuos con y sin el evento de interés en función de las variables que lo componen. Debido a la existencia de datos faltantes en algunas variables el número de registros varió según los análisis. Un valor p menor de 0.05 fue considerado como indicador de significación estadística. Se utilizaron los programas Statistica 7.0 (Statsoft, Tulsa, OK, USA), Stata 9.0 (College Station, Texas, USA) y EPIDAT 2.0 (OPS/OMS y Xunta de Galicia).

Resguardo ético : Este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

Resultados

Entre 1996 y 2000 el número total de RN vivos en Jujuy fue de 56857 y en la Maternidad Sardá de 32374. Para ese mismo período el SIP de Jujuy incluía 46249 registros (81.3 %), mientras que el de la Maternidad Sardá 31370 (96.9 %). Luego de aplicar los criterios de selección quedaron 31763 (68.6%) registros en Jujuy y 19611 (62.5 %) en Sardá. Según la altitud de Jujuy los registros se distribuyeron en Ramal (n = 7502), Valle (n = 19440), Quebrada (n = 1320) y Puna (n = 3501).

El porcentaje de datos excluidos se distribuyó de la siguiente manera: a) falta del PN (Jujuy 0.15%, Sardá 0.07 %); b) embarazo múltiple (Jujuy 1.40%, Sardá 1.88 %); c) malformaciones congénitas (Ju-

jujuy 0.77%, Sardá 2.0%); d) falta de talla materna (Jujuy 23.9 %, Sardá 25.4%); e) falta de peso materno (Jujuy 0.71%, Sardá 0.31%) f) EG menor a 24 semanas o mayor a 42 semanas (Jujuy 4.38%, Sardá 7.7 %).

La Tabla 1 muestra los antecedentes maternos y del embarazo actual por regiones. Se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre regiones, observándose mayor frecuencia de madres adolescentes (<19 años) en las tierras altas y frecuencias más elevadas de pareja estable, años de estudio, sobrepeso-obesidad (IMC>25.1 Kg/

m2), tabaquismo, HTA previa, preeclampsia, infección urinaria, RCIU y terminación cesárea en las tierras bajas (Sarda, Ramal y Valle).

El PN se relacionó inversamente con la altitud geográfica al igual que el PN >3000 g (p <0.001). Los valores más elevados de BP en Jujuy se observaron en las regiones de la altura, mientras que la prevalencia de prematuridad, PEG (Tabla 2) y FGR leve y severa (Tabla 3) mostraron una relación creciente con la altitud, llegando estas dos últimas a duplicar en la Puna a los valores observados en la Maternidad Sardá (p<0.001). Según el sexo,

Tabla 1: Antecedentes maternos y obstétricos según altura geográfica

ANTECEDENTE	ALTURA GEOGRAFICA					p
	Sarda	Ramal	Valle	Quebrada	Puna	
	20 m (n = 4000)	500 m (n = 1000)	1200 m (n = 1000)	2500 m (n = 1000)	3500 (n = 1000)	
Edad Materna (años) a	25.6±6.3	24.6±6.1	24.7±6.2	24.6±6.7	25.3±6.8	<0.001 b
Adolescentes ≤ 19 años (%, IC 95%)	17.2 (16-18.3)	22.5 (20-20.5)	21.4 (18.8-28.8)	26.1 (23.3-28.8)	23.9 (21.2-26.5)	<0.001 c
Pareja Estable (%, IC 95%)	81.8 (80-83)	76 (73-78)	74.4 (71-77)	69 (66-72)	70.3 (67-73)	<0.001 c
Años de Estudio a	8.4±2.9	7.7±3.2	8.3±3.1	7.6±3.1	7.1±3.1	<0.001 b
Número Gestas Anteriores (mediana, Int. Intercuartil)	2 (1-3)	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	3 (2-5)	<0.001 d
Nº Hijos Vivos Anteriores (mediana, Int. Intercuartil)	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-3)	2 (1-3)	2 (1-2)	<0.001 d
IMC (Kg/m2) a	24.1±4.3	23.8±4.0	23.3±3.5	23.4±3.3	23.61±3.2	<0.001 b
Sobrepeso/Obesidad (IMC >25.1 Kg/m2) (%, IC 95%)	26.9 (25-28)	22.9 (20-25.6)	20.0 (17.4-27)	17.2 (14.7-19)	20.9 (17-24)	<0.001 c
Bajo Peso (IMC <19 Kg/m2) (%, IC 95%)	11.6 (10-12)	11.2 (9.3-13)	13.8 (11.8-16)	10.5 (8.6-12.7)	9.0 (6.9-11)	0.049 c
Tabaquismo (%, IC 95%)	14.6 (13-15)	2.6 (1.6-3.6)	1.5 (0.7-2.3)	0.2 (0- 0.4)	0.5 (0- 0.9)	<0.001 c
HTA Previa (%, IC 95%)	4.1 (3.5-4.7)	1 (0.5-0.19)	0.6 (0.1-1.2)	0.2 (0-0.5)	0.1 (0-0.3)	<0.001 c
Preeclampsia (%, IC 95%)	2.6 (2.1-3.1)	1.3 (0.6-2.0)	2.4 (1.3-3.5)	0.1 (0-0.3)	0.2 (0-0.5)	<0.001 c
Infección Urinaria (%, IC 95%)	5.2 (4.5-5.8)	3.6 (2.4-4.7)	2.1 (1.0-3.2)	2.7 (1.6-3.7)	2.2 (1.2-3.2)	<0.001 c
RCIU (%, IC 95%)	2.6 (2.1-3.0)	0.3 (0-0.6)	1.2 (0.4-1.9)	0.1 (0-0.3)	0.24 (0-0.6)	<0.001 c
Cesárea (%, IC 95%)	20.7 (19-22)	17c (14.5-19)	15.3 (13-17.5)	0	4.9 (3.5-6.2)	<0.001 c

a: media±DS; b: ANOVA; c: Chi 2; d: Prueba de Kruskal-Wallis
 IMC: Índice de Masa Corporal, HTA: hipertensión arterial, RCIU: restricción del crecimiento intrauterino

ANTECEDENTE	ALTURA GEOGRAFICA					p
	Sarda	Ramal	Valle	Quebrada	Puna	
	20 m	500 m	1200 m	2500 m	3500	
	(n = 4000)	(n = 1000)	(n = 1000)	(n = 1000)	(n = 1000)	
Edad Materna (años) a	25.6±6.3	24.6±6.1	24.7±6.2	24.6±6.7	25.3±6.8	<0.001 b
Adolescentes ≤ 19 años	17.2	22.5	21.4	26.1	23.9	<0.001 c
(%, IC 95%)	(16-18.3)	(20.20.5)	(18.8-28.8)	(23.3-28.8)	(21.2-26.5)	
Pareja Estable	81.8	76	74.4	69	70.3	<0.001 c
(%, IC 95%)	(80-83)	(73-78)	(71-77)	(66-72)	(67-73)	
Años de Estudio a	8.4±2.9	7.7±3.2	8.3±3.1	7.6±3.1	7.1±3.1	<0.001 b
Número Gestas Anteriores	2	2	2	2	3	<0.001 d
(mediana, Int. Intercuartil)	(1-3)	(1-4)	(1-4)	(1-4)	(2-5)	
Nº Hijos Vivos Anteriores	1	1	1	2	2	<0.001 d
(mediana, Int. Intercuartil)	(0-2)	(0-3)	(0-3)	(1-3)	(1-2)	
IMC (Kg/m ²) a	24.1±4.3	23.8±4.0	23.3±3.5	23.4±3.3	23.61±3.2	<0.001 b
Sobrepeso/Obesidad	26.9	22.9	20.0	17.2	20.9	<0.001 c
(IMC >25.1 Kg/m ²)	(25-28)	(20-25.6)	(17.4-27)	(14.7-19)	(17-24)	
(%, IC 95%)						
Bajo Peso	11.6	11.2	13.8	10.5	9.0	0.049 c
(IMC <19 Kg/m ²)	(10-12)	(9.3-13)	(11.8-16)	8.6-12.7	(6.9-11)	
(%, IC 95%)						
Tabaquismo	14.6	2.6	1.5	0.2	0.5	<0.001 c
(%, IC 95%)	(13-15)	(1.6-3.6)	(0.7-2.3)	(0-0.4)	(0-0.9)	
HTA Previa	4.1	1	0.6	0.2	0.1	<0.001 c
(%, IC 95%)	(3.5-4.7)	(0.5-0.19)	(0.1-1.2)	(0-0.5)	(0-0.3)	
Preeclampsia	2.6	1.3	2.4	0.1	0.2	<0.001 c
(%, IC 95%)	(2.1-3.1)	(0.6-2.0)	(1.3-3.5)	(0-0.3)	(0-0.5)	
Infección Urinaria	5.2	3.6	2.1	2.7	2.2	<0.001 c
(%, IC 95%)	(4.5-5.8)	(2.4-4.7)	(1.0-3.2)	(1.6-3.7)	(1.2-3.2)	
RCIU	2.6	0.3	1.2	0.1	0.24	<0.001 c
(%, IC 95%)	(2.1-3.0)	(0-0.6)	(0.4-1.9)	(0-0.3)	(0-0.6)	
Cesárea	20.7	17c	15.3	0	4.9	<0.001 c
(%, IC 95%)	(19-22)	(14.5-19)	(13-17.5)		(3.5-6.2)	

Tabla 2: Características del Recién Nacido según altitud geográfica

los varones fueron más pesados que las mujeres (3311+530 g vs 3216+504 g; p<0.001), manteniéndose esta diferencia en todos los niveles de altitud (datos no presentados).

En el análisis por regiones se observó que, mientras las tendencias para prematuridad, BP y MBP no fueron significativas, el PN<3000 g, PEG, FGR <0.90 e IP <2.53 mostraron una tendencia mayor al doble y estadísticamente significativa con la altitud

(Tabla 4).

La Tabla 5 presenta los riesgos crudos y ajustados entre resultados perinatales adversos y altitud. Se pudo apreciar que, luego del ajuste, los riesgos de PN<3000 g, PEG, FGR < 0.90 disminuyeron levemente aunque persistiendo su asociación independiente con la altitud geográfica (p.ej, por cada aumento en la altitud según la región el riesgo de PEG aumentaba 1.29 veces). El riesgo de IP<2.53

SEVERIDAD RCIU (FGR)	ALTURA GEOGRAFICA					P a
	Sarda	Ramal	Valle	Quebrada	Puna	
	20 m	500 m	1200 m	2500 m	3500	
	(n = 4000)	(n = 1000)	(n = 1000)	(n = 1000)	(n = 1000)	
0.90–1.10 (Sin)	83.2	80.1	80.2	72.4	67.2	<0.001
0.80–0.89 (Leve)	12.7	15.9	12.7	21.6	23.5	<0.001
0.75–0.79 (Moderado)	2.1	2.0	3.4	2.2	5.4	<0.001
<0.75 (Severo)	1.9	1.9	3.7	3.7	3.7	<0.001
Con retardo (<0.90)	16.75	19.9	19.8	27.5	32.8	<0.001

Tabla 3: Frecuencia (%) de Restricción del crecimiento intrauterino según altitud geográfica. - a: Chi2

y prematuridad que disminuyeron luego del ajuste puede explicar la pérdida de la significación estadística en MBP, mientras que para BP se observó un leve efecto protector. Todos los modelos mostraron adecuada calibración y poder de discriminación (datos no presentados).

RESULTADO / REGIÓN	OR	IC 95%	p	Chi2 para tendencia lineal (p)
Prematuro				
Sarda (Referencia)	1.00			0.503
Ramal	1.28	0.97-1.67	0.070	
Valle	1.54	1.18-2.00	<0.001	
Quebrada	0.58	0.40-0.83	0.002	
Puna	1.31	1.00-1.72	0.045	
PN <3000 g				
Sarda (Referencia)	1.00			<0.001
Ramal	0.84	0.71-1.00	0.051	
Ramal	1.13	0.96-1.33	0.136	
Valle	1.22	1.04-1.44	0.012	
Quebrada	1.99	1.71-2.32	<0.001	
Puna				
PEG				
Sarda (Referencia)	1.00			<0.001
Ramal	1.19	0.95-1.49	0.112	
Valle	1.42	1.15-1.76	<0.001	
Quebrada	1.98	1.63-2.41	<0.001	
Puna	2.62	2.18-3.15	<0.001	
FGR < 0.90				
Sarda (Referencia)	1.00			<0.001
Ramal	1.23	1.03-1.48	<0.018	
Valle	1.23	1.02-1.47	<0.026	
Quebrada	1.89	1.60-2.23	<0.001	
Puna	2.43	2.07-2.85	<0.001	
IP <2.53				
Sarda (Referencia)	1.00			<0.001
Ramal	3.03	2.47-3.72	<0.001	
Valle	19.61	16.5-24.0	<0.001	
Quebrada	4.47	3.70-5.40	<0.001	
Puna	17.3	14.4-20.01	<0.001	
PN <2500 g				
Sarda (Referencia)	1.00			0.118
Ramal	0.47	0.95-1.49	0.207	
Valle	1.24	0.94-1.62	0.115	
Quebrada	0.63	0.45-0.90	0.007	
Puna	0.83	0.61-1.14	0.235	
PN <1500 g				
Sarda (Referencia)	1.00			0.329
Ramal	1.20	0.43-3.18	0.689	
Valle	3.88	1.98-7.61	<0.001	
Quebrada	1.02	0.34-2.89	0.964	
Puna	1.01	0.33-2.84	0.993	

OR: Odds Ratio; IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%
 Tabla 4: Tendencias de diferentes resultados perinatales adversos según altitud geográfica

Es de resaltar que tres indicadores de mayor severidad del compromiso del tamaño al nacer (PEG,

FGR <0.90 e IP<2.53), mostraron un RAP superior al 20% y estadísticamente significativos (Tabla 5).

Discusión

Existen muy pocos antecedentes en la literatura sobre el impacto de la altura geográfica sobre el PN controlando el efecto de variables confusoras sociodemográficas y médicas 5,24. La proporción de casos excluidos, debido a falta de datos, fue similar en Jujuy y en la Maternidad Sardá (31. % y 37.5%, respectivamente) y podría llevar a una leve subestimación de los riesgos ajustados; no obstante, éstos fueron bastante similares al del análisis univariado (Tabla 5). También podría suponer un sesgo de selección; sin embargo, por la similitud en las proporciones de los factores excluidos se asume que este procedimiento fue aleatorio y que no compromete los resultados obtenidos. Es posible que se hayan omitido variables potencialmente confusoras; no obstante, la inclusión de factores de riesgo de baja frecuencia probablemente no hubiera cambiado sustancialmente los OR de la asociación entre la altitud y el tamaño al nacer.

Este estudio demuestra que tanto el PN como aquellos indicadores de severo compromiso del crecimiento intrauterino se asocian independientemente con la altitud geográfica. Más aún, tanto el percentilo 50 del PN así como el percentilo 50 del PN en RN a término mostraron una sistemática reducción con la altitud, que osciló de 3350 g a 3100 g y de 3400 g a 3140 g respectivamente, mientras que el BP se incrementó un 74% en la provincia de Jujuy (Tabla 2). Comparados con Ramal, los RN en la región de la Puna pesaron 251 g menos.

Se incluyeron solamente RN vivos, por lo que la relación entre altitud y tamaño podría haber estado ligeramente subestimada debido a la elevada tasa de muertes fetales en la altitud 25,26.

La baja prevalencia de RCIU en Jujuy concuerda con lo publicado 13-15 no así para los trastornos hipertensivos del embarazo que son tres veces más frecuentes en la altitud 12,26. Esto podría explicarse por: 1) criterios diagnósticos diferentes; 2) variaciones poblacionales; 3) tabaquismo; 4) efecto protector de la multiparidad y 5) subregistro 27. De acuerdo a Keyes et al. 24 la altitud y la hipertensión asociada al embarazo (con o sin proteinuria) actúan aditivamente, cada una contribuyendo separadamente y en partes iguales a la restricción del PN asociada a la altitud. Los resultados de este trabajo concuerdan con los hallazgos en el Tibet, donde las mujeres están protegidas de un incremento en la incidencia de preeclampsia asociada a la altitud 9.

En este estudio se observó que en la provincia de Jujuy el BP , PEG y FGR <0.90 mostraron tendencia creciente con respecto a la altitud (p<0.001), mientras que el PN y PN >3000 g mostraron lo

Tabla 5: Riesgos crudos (OR), ajustados (ORA) y riesgo atribuible poblacional (RAP) de diferentes resultados perinatales adversos según altitud geográfica

RESULTADO	OR (IC 95%) a	ORA (IC 95%) b	RAP,% (IC 95%) c
Prematurez	1.16 (0.97-1.38)	0.96 (0.87-1.02)	7 (-1.6-15.6)
PN <3000 g	1.26 (1.13-1.39)	1.11 (1.07-1.17)	11.2 (6.2-15.8)
PN <2500 g	0.78 (0.65-0.95)	0.88 (0.78-0.98)	7.6 (-0.4-15)
PN <1500 g	1.77 (1.02-3.05)	0.85 (0.52-1.41)	27.7 (-2.5-49)
PEG	1.77 (1.55-2.02)	1.29 (1.22-1.38)	27.0 (21-32)
FGR < 0.90	1.66 (1.48-1.85)	1.26 (1.20-1.33)	23.6 (18-28)
IP<2.53	8.74 (7.6-10)	1.82 (1.71-1.92)	75.5 (72-78)

a: Referencia: Sardá 21 (20 msnm)

b: Riesgo ajustado por regresión logística múltiple para altitud geográfica (E), edad materna, total años de estudio, pareja estable, IMC, tabaquismo, ganancia de peso, preeclampsia, No. gestas previas, RCIU, inf. urinaria, RPM, edad gestacional y sexo

c: Para OR crudo.

No se observó interacción entre las variables preeclampsia y RCIU ($p = 0.135$)

IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%

opuesto ($p < 0.001$). Sin embargo, las prevalencias de BP y MBP no superaron, en ninguna de las regiones, los valores propuestos por la OMS (15% y 2% respectivamente) ²⁰ para considerar que una población se encuentra expuesta a un alto riesgo de mortalidad y morbilidad fetal e infantil. Los porcentajes más altos de todos los indicadores de compromiso del crecimiento (excepto MBP) se presentaron en las regiones de las tierras altas (Puna y Quebrada), concordando con tres estudios anteriores de la misma región ¹³⁻¹⁵. Estos resultados apoyarían la hipótesis que plantea que en las regiones de altitud, por un mecanismo evolutivo, se produciría una eliminación prenatal de los MBP 25. Más aun, luego de ajustar para covariados, el riesgo de BP disminuyó en el límite de la significación estadística en comparación con la Maternidad Sardá (Tabla 5).

Dipierri et al. ¹⁵ y Ocampo et al. ¹⁴ al analizar la distribución regional del BP y MBP de los niños nacidos en 1992 y entre 1983-1995 en la provincia de Jujuy, llegaron a similares resultados.

El hecho de que la tendencia de los RN < 1500 g según la altura esté en el límite de la significación estadística se atribuye a: i) escaso tamaño muestral y ii) a que tanto el PN < 2500 g como el PN < 1500g incluyen a la prematurez y a los indicadores de restricción del crecimiento que fueron estadísticamente muy significativos (Tabla 2).

Cabe señalar que el Hospital Sardá, la maternidad pública más grande de Buenos Aires, concentra embarazos de alto riesgo, lo que explica la elevada prevalencia de PN < 2500g, IP < 2.53 g/cm³ y cesáreas en comparación con las regiones de Jujuy. Se debe destacar que en Jujuy el PN disminuyó en promedio 83.6 g cada 1000 m de altitud, similar a lo observado en Colorado (USA), un efecto comparable al tabaquismo materno, primiparidad o déficit del control prenatal ²⁸. En realidad, esta relación

es curvilínea, con reducciones más evidentes por encima de los 2000, sugiriendo un efecto de umbral, más allá del cual pequeñas reducciones en el aporte de O₂ podrían disminuir notablemente la oxigenación fetal. Resultados similares se hallaron en el Noroeste de Argentina ¹³⁻¹⁷, así como en comunidades recientemente aclimatadas ^{9,12}. El enlentecimiento del crecimiento fetal comenzaría entre la 25^a y 29a semanas de gestación en niños nacidos a 4300 msnm versus 300 msnm y la restricción sería del tipo asimétrica ²⁹. Esta adaptación no sólo se traduciría a través de la disminución del PN sino también del peso de la placenta, con placentas más pesadas en promedio e índices placentarios más altos en regiones de altitud que a nivel del mar ³⁰.

El patrón de crecimiento y desarrollo en la altitud también constituye una respuesta a un ambiente social limitado en energía ³¹. Las poblaciones de altitud jujeñas se caracterizan por altos índices de desnutrición proteico-calórica y porcentajes elevados de necesidades básicas insatisfechas ³², siendo el grupo materno-infantil el más vulnerable, lo que incide negativamente en el crecimiento intrauterino ^{1,33}.

En conclusión, este estudio demuestra que la altitud geográfica se asocia independientemente con el PN y varios indicadores de compromiso del crecimiento fetal (PN < 3000 g, PEG, FGR < 0.90 e IP < 2.53). Dado el impacto de la reducción del PN en el riesgo de resultados perinatales adversos y de enfermedades crónicas no transmisibles en la edad adulta resulta necesario evaluar esta relación en otras poblaciones, independientemente de su localización altitudinal.

Conflicto de Interés

Los autores declararon la ausencia de conflictos de interés potenciales.

Referencias Bibliográficas

1. Grandi C, Dipierri J. Tendencia secular del peso de nacimiento en Argentina (1992-2002): un estudio poblacional. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106:219-25.
2. Bejarano I, Alfaro E, Dipierri J, Grandi C. Variabilidad interpoblacional y diferencias ambientales, maternas y perinatales del peso al nacimiento. *Rev Hosp Matern Infant Ramon Sarda* 2009. 28:29-39.
3. Barker D (Ed.) *The fetal and infant origins of adult disease*. British Medical Journal Books. London, 1992.
4. Moore L. Fetal growth restriction and maternal oxygen transport during high altitude pregnancy. *High Alt Med Biol* 2003; 4:141-56.
5. Moore L, Charles S, Julian C. Humans at high altitude: hypoxia and fetal growth. *Respir Physiol Neurobiol* 2011; 178:181-90.
6. Beall C, Decker M, Brittenham G, Kushner I, Gebremedhin A, Strohl K. An Ethiopian pattern of human adaptation to high-altitude hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:17215-18.
7. Bogin B. *Patterns of human growth*. Cambridge Studies in Biological Anthropology. Cambridge University Press, 1988.
8. Rockwell L, Vargas E, Moore L. Human physiology adaptations to pregnancy: inter and intraspecific perspectives. *Am J Hum Biol* 2003;15:320-41.
9. Moore L, Zamudio S, Zhuang J, Sun S, Droma T. Oxigen transport in tibetan women during pregnancy at 3658 m. *Am J Phys Anthropol* 2001; 114:42-53.
10. Moore L, Young D, Droma T, Zhuang J, Zamudio S. Tibetan protection from intrauterine growth restriction (IUGR) and reproductive loss at high altitude. *Am J Hum Biol* 2001; 13:635- 44.
11. Giussani D, Phillips S, Anstee S, Barker D. Effects of altitude versus economic status on birth weight and body shape at birth. *Pediatr Res* 2001; 49:490-94.
12. Julian C. High altitude during pregnancy. *Clinics in Chest Medicine* 2011; 32:21-31.
13. Álvarez P, Dipierri J, Bejarano I, Alfaro E. Variación altitudinal del peso al nacer en la provincia de Jujuy. *Arch Argent Pediatr* 2002; 100:440-7.
14. Ocampo S, Dipierri J, Russo A. Efecto de la variación altitudinal en el bajo y muy bajo peso al nacimiento en la Provincia de Jujuy (República Argentina). *Rev Esp Antropol Biol* 1993; 14:9 -19.
15. Dipierri J, Ocampo S, Olguín M, Suárez D. Peso al nacimiento y altitud en la Provincia de Jujuy. *Cuadernos FHYCS-UNJU* 1992;3:156-66.
16. Lomaglio D, Marrodán M, Verón J, Díaz M, Gallardo F, Alba et al. Peso al Nacimiento en Comunidades de Altitud de la Puna Argentina: Antofagasta De La Sierra (Catamarca). *Antropo* 2005; 9:61-70.
17. Moreno-Romero S, Marrodán Serrano M, Dipierri J. Peso al nacimiento en ecosistemas de altitud, Noroeste argentino. *Susquets. Observatorio Medioambiental* 2003; 6:161-76.
18. Alfaro E, Grandi C, Dipierri J, Quero L. Birthweight and child mortality in highlands populations of Jujuy province (Argentina). *Pediatr Res* 2005; 17:57:923.
19. CLAP (Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humanos) OPS/ OMS. *Sistema Informático Perinatal*. Publicación Científica Nº 1203. Montevideo, Uruguay, 1990.
20. OMS (Organización Mundial de la Salud). *El estado físico: uso e interpretación de la antropometría*. Informe de un Comité de Expertos de la OMS. Series de Informes Técnicos N° 854, 1995.
21. San Pedro M, Grandi C, Largaía M, Solana C. Estándar de peso para la edad gestacional en 55.706 recién nacidos sanos de una maternidad pública de Buenos Aires. *Medicina (Bs As)* 2001. 61:15-22.
22. Kramer M, Olivier M, Mc Lean F. Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. *Pediatrics* 1990; 86:707-13.
23. Sanderson D, Wilcox M, Johnson I. The individualized birthweight ratio: a new method of identifying intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994; 101:310-14.
24. Keyes L, Armaza J, Niermeyer S, Vargas E, Young D, Moore L. Intrauterine growth restriction, preeclampsia and intrauterine mortality at high altitude in Bolivia. *Pediatr Res* 2003; 54:20-5.
25. Beall C. Optimal birthweights in Peruvian population at high and low altitudes. *Am J Phys Anthropol* 1981; 56:209-16.
26. Palmer S, Moore L, Young D, Cregger B, Berman J, Zamudio S. Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 80:1161-68.
27. Cnattingius S, Forman M, Berrendees H, Graubard B, Isolato L. Effect of age, parity and smoking on pregnancy outcome: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 16-21.
28. Jensen G, 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.
29. Krampfl E, Lees C, Bland J, Dorado J, Gonzalo M, Campbell S. Fetal biometry at 4300 m compared to sea level in Peru. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:9-18.
30. Mayhew T, Jackson M, Haas J. Oxygen diffusive conductance of human placenta from term pregnancies at low and high altitudes. *Placenta* 1990; 11: 493-503.
31. De Meer K, Bergman R, Kusner JS, Voorhoeve H. Differences in physical growth of Aymaras and Quechua children living at high altitude in Peru. *Am J Phys Anthropol* 1993; 90:59-75.
32. Isla A. Diagnóstico de la situación de la provincia de Jujuy. Documento de Trabajo UNICEF, 1992.
33. Guimarey L, Carnese F, Puciarelli H. La influencia ambiental en el crecimiento humano. *Ciencia Hoy* 1995; 5:41-7.