

HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO Y ADAPTACIÓN A LA ALTURA: SU RELACIÓN CON LOS CAMBIOS HORMONALES Y EL PERIODO DE RESIDENCIA MULTIGENERACIONAL

GUSTAVO F. GONZALES^{1,2*} Y VILMA TAPIA¹

Resumen

En la presente revisión se evalúa la relación entre los cambios en el hematocrito con la edad y su asociación con cambios hormonales en la altura en el Cerro de Pasco a 4.340 m sobre el nivel del mar, así como la implicación del tiempo multigeneracional de vida de las poblaciones que residen en la altura, con respecto a su adaptación a este medio. Se evalúan los criterios para definir anemia en la gestante en la altura y la implicación sobre el resultado de la gestación y se analiza la implicación de los valores altos de hemoglobina sobre el recién nacido en la altura.

Palabras clave: hematocrito, altura, hemoglobina, adaptación.

HEMOGLOBIN, HEMATOCRIT AND ADAPTATION TO THE HEIGHT: RELATION WITH DE HORMONAL CHANGES AND PERIOD OF MULTIGENERATIONAL RESIDENCE

Abstract

In the present review it is evaluated the relation between the variation on hematocrit with age associated with hormonal changes at high altitude, in this particular case the region of el Cerro de Pasco located at 4.340 meters above sea level. We also evaluate the multigenerational life time of the residents of this populations with respect to theirs adaptation to this environment. We evaluated different criteria to define anemia in pregnant women at this height and the implications on the gestational analysis on newborns with elevated levels of hemoglobin.

Key words: hematocrit, high altitude, hemoglobin, adaptation.

Introducción

La adaptación de un organismo a un medio ambiente diferente implica que se mantenga, tanto la capacidad de reproducirse, como la de desarrollar

actividad física de cualquier índole, sin que ello afecte o vaya en desmedro de su salud.

En América, muchas poblaciones habitan en zonas de gran altitud, tal es el caso de Colorado en los

¹ Instituto de Investigaciones de la Altura.

² Departamento de Ciencias Biológicas y Fisiológicas, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

* Correspondencia: jiad@upch.edu.pe

Dirección postal: Departamento de Ciencias Biológicas y Fisiológicas e Instituto de la Altura y Laboratorios de Investigación y Desarrollo (LID), Universidad Peruana Cayetano Heredia. Apartado Postal: 1843. Lima, Perú.

Recibido: Octubre 4 de 2006. Aceptado: Diciembre 12 de 2006.

Estados Unidos, Méjico D.F. y Toluca en Méjico, Bogotá en Colombia, Quito en Ecuador; y un importante segmento de la población total de Perú y Bolivia. Sin embargo, estas poblaciones no siempre vivieron en las alturas y existe consenso de que los americanos descienden de los asiáticos que arribaron a este continente al final del pleistoceno, aproximadamente 30.000 a 40.000 años atrás (1). Las evidencias arqueológicas refieren que la antigüedad del hombre andino en el Perú es de 12.000 años, lo que correspondería a un estado intermedio, comparado con el de los tibetanos en los Himalayas que residen allí por más de 25.000 años, con los residentes de las zonas rocosas de Colorado con algo más de 300 años y con la etnia china Han, que habita los Himalayas desde hace 60 años.

En el Perú hay un fenómeno de intromisión génica a raíz de su conquista por los españoles en el Siglo XVI. En qué medida esta intromisión ha afectado el proceso de adaptación a la altura aún no se conoce. Existen evidencias de que las poblaciones de la Andes Sur tienen mayor tiempo de residencia generacional que las poblaciones en los Andes Centrales, de que en una misma localidad hay pobladores con diferentes periodos de residencia generacional y de que en el Cerro de Pasco, a 4.340 m, las mujeres gestantes que tienen más de tres periodos de generaciones en la altura, presentan mejor saturación arterial de oxígeno y tienen un niño con mayor peso al momento de nacer, que las mujeres gestantes con menos de tres periodos generacionales en la altura (2,3).

Las mujeres de las alturas del Perú, se caracterizan por su muy buena capacidad reproductiva (4); sin embargo, hay varios parámetros reproductivos que difieren con los de mujeres a nivel del mar. Por ejemplo, la menarquia ocurre a una edad más tardía (5) y la menopausia a una edad más temprana que en aquellas a nivel del mar (6). En mujeres en edad reproductiva, los niveles séricos de estradiol, progesterona (7) y prolactina, fueron menores en la altura que a nivel del mar (8) y durante la perimenopausia, los niveles séricos de hormona foliculo estimulante fueron mayores en la altura que a nivel del mar (9). Los datos relacionados con la adaptación física revelaron que el Mal de Montaña Crónico (MMC), una enfermedad en la que no hay adaptación a vivir en las alturas y que se caracteriza entre otras por eritrocitosis excesiva,

evaluada por altos niveles del hematocrito o de la hemoglobina, es menos frecuente en las mujeres premenopáusicas y se incrementa después de la menopausia (10-12).

En los varones que residen en las grandes alturas de los Andes Centrales del Perú se ha observado que el hematocrito se incrementa con la edad (11,13), al igual que la prevalencia de eritrocitosis excesiva, como lo comprobaron Monge y colaboradores (12). Estos autores también demostraron una menor tasa de flujo del pico espiratorio y de la saturación arterial de oxígeno y más altos puntajes para la prueba de Mal de Montaña Crónico, a medida que aumentaba la edad (14). Cuando el hematocrito llega a valores altos, suelen aparecer los síntomas de esta patología (15).

Durante años se ha establecido que el aumento en los niveles de hemoglobina y hematocrito en los nativos de la altura, basados en estudios del hombre andino, representaba un modelo de adaptación a la altura (16). Este modelo, sin embargo, se puso en discusión en los últimos veinte años, debido a que se demostró que en algunas poblaciones residentes en grandes alturas, como sucede con los tibetanos del Himalaya y con los etiopes en la región Ambaras en Gordan Norte, no se presentan elevaciones de hemoglobina por efecto de la altitud y sus valores son incluso similares a los observados a nivel del mar (17,18). Estas dos poblaciones se caracterizan por tener un mayor tiempo de residencia en la altura que las poblaciones andinas y es posible que la exposición multigeneracional a la altura les haya permitido un proceso de adaptación, con niveles de hemoglobina y hematocrito como los observados a nivel del mar, o cercanos a ellos.

Es conocido que la testosterona tiene una actividad eritropoyética, en tanto que el estradiol tiene un efecto opuesto. En un estudio comparativo en Bolivia, a 3.600 metros de altura, los varones de zonas urbanas presentaron niveles más altos de testosterona y de hemoglobina que los Aymaras de zonas rurales, quienes tienen mayor antigüedad generacional en la zona alta (19), lo que sugiere que los valores de testosterona en el rango normal alto pueden comprometer el proceso de adaptación a la altura. Del mismo modo, en estudios en varones de Cerro de Pasco, en los Andes Centrales del Perú a 4.340 metros, se encontró mayor bio-

disponibilidad de testosterona, sugiriendo que esta población puede no haber completado su proceso de adaptación (20).

La presente revisión intenta demostrar alguna asociación entre el hematocrito y los cambios hormonales en mujeres y determinar si el hecho del incremento de la hemoglobina en las alturas, implica la necesidad de modificar los puntos de corte para definir anemia en estos lugares.

Hormonas reproductivas y adaptación humana a la altura

En comparación con los estudios sobre hematocrito y hemoglobina en los varones de la altura, se observa que las investigaciones en mujeres son más limitadas (21-24), encontrándose un estudio muy antiguo, publicado en 1959 en el Perú (25). Con base en los trabajos de diferentes autores, en la tabla 1 se muestran los datos del hematocrito

en mujeres adultas que viven en el Perú a nivel del mar y entre 2.327 y 4.540 metros de altura. El hematocrito se encontró significativamente más alto desde los 2.327 m de altitud, siendo mayores los valores de las mujeres de la localidad de Cerro de Pasco, a 4.340 m.

Más recientemente se demostró un incremento del hematocrito con la edad, en mujeres con edades entre 30 y 54 años que vivían a 4.340 m (11). Al controlar la edad en el análisis multivariado, se demostró que dicho efecto se debía a la menopausia, la cual ocurre en promedio, al final de la cuarta década de vida (11). En la tabla 2 se presentan los valores del hematocrito en mujeres del nivel del mar y de la altura, de acuerdo con la edad cronológica (20 a 70 años). A nivel del mar no se observaron diferencias en los valores del hematocrito de mujeres de 20 a 70 años ($F=1,02$, $P:NS$), mientras que en la altura, el hematocrito aumentó con la edad de $45,62\pm 6,45$ (media \pm DS) a los 20-39 años y a $53,28\pm 6,35\%$ en los 60-70 años.

TABLA 1. Valores del Hematocrito en mujeres adultas viviendo a diferentes alturas en el Perú.

Lugar de Residencia (Altitud)	Hematocrito %	Referencia
Lima (150 m)	38,17 \pm 3,60	Gonzales, 2004
Arequipa (2,327 m)	43,20 \pm 2,75*	Torres & Campos, 1959
Huancayo (3,280 m)	46,00 \pm 3,73*,**	Gonzales y col, 1994
Cerro de Pasco (4,340 m)	47,88 \pm 7,47*,**	Gonzales, 2004

Los datos son media \pm desviación standard. * $P<0,001$ con respecto a Lima; * $P<0,001$ con respecto a Arequipa.

TABLA 2. Valores del Hematocrito en mujeres a nivel del mar y en la altura de acuerdo a la edad cronológica.

Edad (años)	Nivel del mar	Altura	P
20-39	37,48 \pm 4,04 (27)	45,62 \pm 6,45 (81)	<0,0001
40-49	37,86 \pm 2,41(7)	47,76 \pm 7,73 (47)	<0,0001
50-59	38,38 \pm 3,48 (13)	50,70 \pm 7,77 (33)	<0,0001
60-70	40,22 \pm 2,28 (9)	53,28 \pm 6,35 (18)	<0,0001
F	1,02	6,03	
P	0,40	0,0001	

Datos son medias \pm desviación standard. P =Probabilidad. Datos entre nivel del mar y la altura fueron evaluados por la prueba t de Student's. Los datos a diferentes edades fueron analizados por análisis de varianza (ANOVA).

Varios autores han definido la eritrocitosis excesiva en mujeres residentes en la altura (4.000-4.340 m), cuando el hematocrito es mayor al 56% y la hemoglobina mayor a 19 g/dl (22,26). La prevalencia de eritrocitosis excesiva en mujeres a 4.340 m (Hct>56%) fue de 8,8% (25) y en Cerro de Pasco se demostró que el hematocrito era más alto en las mujeres post-menopáusicas que en las pre-menopáusicas. Esto parece deberse a una reducción en los niveles de saturación de oxígeno del pulso (pSO_2), que disminuyó significativamente de 40 a 50 años de edad. Sin embargo, el pSO_2 , no se redujo más entre los 50 y 70 años (23), contrario al hematocrito que continuó disminuyendo en ese lapso de edad (Tabla 2). Un incremento del hematocrito con la edad se ha observado en diferentes estudios, tanto en varones como en mujeres nativas y residentes de la altura (11,12,24). En los estudios en Cerro de Pasco, el aumento en el hematocrito parece iniciarse con la menopausia, pues los valores en post-menopáusicas fueron mayores que en pre-menopáusicas (11,23,27). La eritrocitosis excesiva, definida con valores de hematocrito sobre 56%, se incrementó con la edad en 2,46% a los 20-39 años y en 44,44% entre 60 y 70 años. En este último rango de edad, la tasa de eritrocitosis excesiva fue el doble de la observada entre los 50 y 59 años (44,44% vs 21,21%). A nivel general, la prevalencia de eritrocitosis excesiva fue del 11,7% en el grupo total de mujeres entre 20 y 70 años de edad (Tabla 3).

De otro lado, León-Velarde y cols. encontraron una prevalencia de eritrocitosis excesiva a 4.340 m en Perú de 8.8% (11), en tanto que Gonzales (24) encontró un valor de 11,7%, debido a que

el grupo de su estudio incluyó una población de mayor edad (20-70 años) comparado con el del estudio de León-Velarde y cols. (30 - 54 años). En efecto, el 44,44% de mujeres de edades entre 60 y 70 años tuvieron eritrocitosis excesiva.

La testosterona en mujeres (28), como ocurre con los varones (29), incrementa la eritropoyesis, contrario al estradiol y a la progesterona, que reducen los niveles de eritropoyetina y también la eritrocitosis excesiva, en ratas expuestas a la altura (30). De ahí que uno de los mecanismos que expliquen los menores valores de hemoglobina y hematocrito en mujeres, sea la reducción de la eritropoyesis por el estradiol (31), quitándole impacto a la menstruación en la reducción de la hemoglobina, o como causa de anemia (32), en condiciones normales, claro está. La menopausia, caracterizada por una dramática reducción de los niveles de estradiol y de progesterona por el cese de la función ovárica, puede convertirse en un importante estímulo para los órganos hematopoyéticos, especialmente en lugares en donde el estímulo ambiental persiste como sucede en las poblaciones de la altura. Por ello, se postula que en edad post-menopáusica la prevalencia de eritrocitosis excesiva puede aumentar y con ello el Mal de Montaña Crónico (11). Esta situación puede empeorarse por el hecho de que la menopausia ocurre a más tempranas edades en la altura (33).

Durante los años posteriores a la menopausia, muchas mujeres muestran aumentos en los niveles circulantes de andrógenos mientras que otras muestran deficiencias, a nivel del mar (34). Estas diferencias con las poblaciones de altura pueden

TABLA 3. Prevalencia de eritrocitosis excesiva (>56%) en mujeres a 4.340 m de altitud de acuerdo a la edad cronológica.

Edad (años)	Número de sujetos	Eritrocitosis excesiva	Prevalencia
20-39	81	2	2,46
40-49	47	4	8,51
50-59	33	7	21,11
60-70	18	8	44,44
Total	179	21	11,70

Los datos fueron analizados por la prueba de chi cuadrado. $\chi^2=28,73$; $P<0,0001$.

tener relevancia en determinar quienes estarían en riesgo de desarrollar Mal de Montaña Crónico y quienes no. El hematocrito de mujeres pre-menopáusicas y el de mujeres post-menopáusicas residentes a una altura de 4.340 m varía de 45,8% a 51,6% (9,35). Esto representa valores aproximados de hemoglobina de 15,2 g/dl a 17,2 g/dl. Según el análisis multivariado, estos valores tan altos se explican en parte, por el incremento en la relación testosterona/estradiol y por la menor saturación de oxígeno del pulso. Es conocido también un alto valor T/E₂ (31) y una baja saturación arterial de oxígeno son poderosos estimulantes de la eritropoyesis (18), por lo que la presencia de ambos en la post-menopausia, como el efecto del cese de la función ovárica, podrían explicar el incremento en el hematocrito y la hemoglobina después de la menopausia en las alturas en el Perú (9). Este patrón no se observa entre mujeres tibetanas pre- y post-menopáusicas (36), sugiriendo que la mayor antigüedad de las poblaciones tibetanas con respecto a las andinas, explicaría estas diferencias (37).

Cuando los datos se agrupan de acuerdo con el valor del hematocrito, la saturación de oxígeno del pulso y los niveles séricos de estradiol disminuyen, mientras que la relación T/E₂ se incrementa conforme aumenta el hematocrito (Tabla 4). Con los valores de hematocrito aumentados, el índice de masa corporal (IMC) y los niveles de testosterona sérica no cambiaron (Tabla 4).

El análisis de regresión multivariado presentado en la tabla 5 muestra que el aumento de la relación T/E₂ y la disminución de la saturación de oxígeno del pulso aumentan los valores de hematocrito de manera independiente (R²=0,22, P<0,001).

La creencia de que la menor presión parcial de oxígeno en el medio ambiente es el responsable irremediable de un incremento en el hematocrito no es más cierta y se ha demostrado tanto en los tibetanos (37) como en los etíopes (18). Los etíopes de las alturas presentan valores de saturación arterial de oxígeno y de hemoglobina similares a

TABLA 4. Hormonas en suero, saturación del oxígeno del pulso e índice de masa corporal (IMC) de acuerdo al hematocrito en mujeres en la altura (4.340 m)

Hematocrito %	Spo2 %	IMC (Kg/m2)	E2 (pg/ml)	T(pg/ml)	Ratio T/E2
20-29 (3)	92,7±3,0	24,6±1,0	145,0±78,3	23,3±15,3	0,15±0,04
30-49 (95)	89,0±3,0	25,3±3,6	106,1±106,1	101,1±108,0	11,96±40,55
50-54 (57)	87,1±3,3	26,3±4,4	59,1±87,2	102,9±119,5	29,46±63,87
≥55 (24)	83,7±4,7	27,4±5,4	18,0±56,4	61,3±60,3	50,27±69,61
Probabilidad	<0,0001	NS	<0,0003	NS	<0,01

TABLA 5. Análisis de regresión múltiple para ensayar la probabilidad de que el hematocrito en mujeres en la altura sea explicado por las hormonas sexuales o por la saturación de oxígeno del pulso.

Hematocrito	Beta±EE	Probabilidad	95% Intervalo de Confianza	
DHEAS	-0,02±0,01	0,09	-0,04	0,003
Relación T/E ₂	0,03±0,01	0,03	0,002	0,05
SpO ₂	-0,46±0,18	0,01	-0,83	-0,09
Constante	90,32±16,03	0,001	58,26	122,38

Beta= Coeficiente de Regresión; EE: error estándar. DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato; T/E₂=relación testosterona/estradiol sérico; SpO₂;, saturación de oxígeno del pulso. Coeficiente de Determinación=R²=0,22, P<0,001

los valores de nivel del mar, a pesar de la inevitable presencia de una baja presión parcial de oxígeno (18). Estos datos sugieren que la población andina, particularmente la de los Andes Centrales, no se encuentra completamente adaptada a la vida en las grandes alturas y, que en estas situaciones, cualquier intento por disminuir la relación testosterona/estradiol puede ser favorable para evitar la manifestación del Mal de Montaña Crónico.

Residencia multigeneracional y adaptación a la altura

Desde la descripción inicial de Viault (1890) de un incremento en el número de glóbulos rojos en los nativos de los Andes Centrales del Perú, se ha planteado la hipótesis de que la mayor eritropoyesis es un mecanismo de adaptación a la altura. Cien años después, datos de diferentes autores han sido analizados y verificados por León-Velarde quien en su artículo "*Evolución de las ideas sobre la policitemia como mecanismo adaptativo a la altura*" confronta esta hipótesis y propone más bien que la eritrocitosis normal o excesiva, es una desventaja para la adaptación a la altura (26). En este sentido, la mayor prevalencia de puntaje alto para Mal de Montaña Crónico, la eritrocitosis excesiva, la menor saturación arterial de oxígeno, la migraña y el menor índice del flujo espiratorio forzado, son evidencias de una falta de adaptación a las alturas, del nativo andino peruano (38). Monge y Whittembury (39) desarrollaron un modelo matemático con el que demuestran que en la altura, el hombre no necesita de un alto hematocrito para el transporte de oxígeno máximo y, que por el contrario, la eritrocitosis se debe considerar como una adaptación limitada a altitudes moderadas (40) y una mala adaptación a mayores alturas. De igual forma, Winslow y Monge en su libro: *Hipoxia, policitemia y mal de montaña crónico*, concluyeron que la eritrocitosis excesiva en los nativos de la altura no tiene ninguna utilidad (16).

De acuerdo al análisis de una serie de estudios se concluye que los hombres andinos, a diferencia de aquellos del Himalaya, tienen una capacidad limitada para la adaptación a la altura (41). Un ejemplo es que los valores de hematocrito y de hemoglobina son menores en los Sherpas, nativos del Himalaya, que en los andinos que viven a una

misma altitud, lo que sugiere diferencias genéticas. Esta hipótesis se viene aceptando cada vez más y son varios los estudios comparativos entre pobladores con diferente antigüedad en la altura. Hasta hace unos 60 años, los tibetanos eran los únicos habitantes del Himalaya. Sin embargo, luego de la incorporación del Tibet a la República Popular China, la etnia china Han empezó a asentarse en esas de gran altura, encontrándose notables diferencias entre los Han y los tibetanos nativos. Un ejemplo es que el peso del recién nacido es mayor en los tibetanos que en los Han (42) y que la hemoglobina es menor en los tibetanos que en los Han (43-45).

Se dice que los Sherpas y los tibetanos como grupos étnicos, han residido por muchas más generaciones que ninguna otra población en la altura. La concentración de hemoglobina es menor en tibetanos que en los andinos que viven a alturas similares (45) y probablemente la mayor antigüedad de la población humana en los Himalayas que en los Andes haya favorecido su mayor adaptación a la altura. Winslow, Chapman y Monge, estudiaron nativos de las alturas de Chile y de Nepal, ambas a 3,700 m. y encontraron que los niveles de hematocrito y de eritropoyetina sérica fueron mayores en los nativos de Chile que en los de Nepal (46). En los Sherpas se estudió la respuesta ventilatoria a la hipoxia y se encontró que aquellos que respondían a la hipoxia, tenían un menor hematocrito que los que no respondían, sugiriendo que la sensibilidad ventilatoria a la hipoxia podría tener un rol en la determinación del hematocrito en estos sujetos.

La antigüedad de los peruanos en los Andes no es de más de doce mil años y es difícil de precisar si este tiempo es suficiente o no, para una adaptación, puesto que a partir de 1.535 con la conquista española, ocurrió un gran mestizaje que pudo haber afectado la calidad de la adaptación a la altura. Monge (1995) hizo una extraordinaria reflexión acerca de la vida en las grandes alturas diciendo: "Los Andes completaron su elevación actual hace 18 millones de años, cuando los mamíferos ya se habían expandido por el nivel del mar 65 millones de años atrás. Los andinos son recién llegados a la altura con sólo miles de años de exposición a la hipoxia". La altura, resulta por lo tanto, un gran reto biológico para la vida animal y el Mal de Montaña Crónico es un resultado de esa aventura (47).

Gonzales y cols., sugieren en varios de sus estudios que la eritrocitosis y la menor saturación arterial de oxígeno son debidos a una mayor concentración plasmática de la relación testosterona/estradiol, tanto en varones como en mujeres. La testosterona disminuye la ventilación durante el sueño y favorece la eritropoyesis, en tanto que el estradiol estimula la ventilación e inhibe la eritropoyesis (6,20,36). Proponen también que la eritrocitosis sería un buen mecanismo de aclimatación, mas no de adaptación a la altura y llegan a la conclusión de que la mayor relación testosterona/estradiol es benéfica para la aclimatación, pero no para la adaptación (6). Con base en esto se puede decir que mientras la aclimatación se beneficia del aumento en los glóbulos rojos, un individuo adaptado no se puede permitir tener un aumento marcado de glóbulos rojos, pues pasado cierto límite, se produce la sintomatología de Mal de Montaña Crónico. De esto se deduce que los varones son más propensos a la eritrocitosis excesiva y a padecer Mal de Montaña Crónico.

Todo esto se corroboró en cerca de seis mil residentes de los Himalayas (tibetanos nativos y Han) demostrándose que la mayor eritrocitosis se observa en varones Han y que este efecto se produce después de la pubertad. También se demostró en los Aymaras de Bolivia, que tener valores normales a bajos de testosterona se asocia con una menor concentración de hemoglobina, en comparación con las zonas urbanas en donde los niveles de testosterona fueron más altos (19,37). Gonzales y col (1997;1998b) observaron que en la altura, a medida que aumentaba la edad había una

mayor bio-disponibilidad de testosterona, a pesar de la disminución absoluta de la concentración de testosterona en suero (33,35), bio-disponibilidad que podría explicar el aumento de la eritrocitosis con la edad en la altura (48).

En la Tabla 6 se puede observar que las poblaciones con mayor antigüedad en la altura (tibetanos y etíopes) tendrían menor posibilidad de hacer eritrocitosis que las poblaciones de menor antigüedad (Han). Los andinos tendrían un nivel intermedio.

En el Perú, si bien el hematocrito aumenta con la edad en los Andes Centrales, (Tabla 7), hay poblaciones en donde el mestizaje hispano ha sido escaso y se mantienen viviendo en zonas de gran altura como sucede en ciertos poblados en Huancaavelica, en donde no se observa un incremento de la hemoglobina con la edad (49) al igual que en regiones tradicionales de pastores en las zonas alto-andinas de Puno, en los Andes Sur (50).

Existe una serie de evidencias de que las poblaciones de los Andes Sur son más antiguas que las de los Andes Centrales, evidencias puntualizadas por Hartinger y cols en el 2006 (2). En la Tablas 7 y 8 se ven los datos de los hematocrito en hombres y mujeres de los Andes Centrales y los Andes Sur; para una similar altitud, el hematocrito resultó ser mayor en los Andes Centrales que en los Andes Sur ($P < 0,01$). Del mismo modo, León-Velarde y cols. demostraron en el 2000 que la prevalencia de eritrocitosis excesiva es mucho menor en los Andes Sur que en los Andes Centrales (21), hallazgos to-

TABLA 6. Patrones de adaptación, según la presencia de eritrocitosis, a la hipoxia en la altura.

Lugar	Altura (m)	Eritrocitosis	Referencias
Nivel del mar	150 m	-	
Altura			
Etiopía	3.530 m	-	Beall y col, 2002
Tibetanos	3.800-4.065 m	-	Beall y Col, 1998
Andes Sur (rural)	4.200 m	-	Garruto y Dutt, 1983
Andes Centro	3.280-4.340 m	+	Gonzales, 1998 ^a
Montañas rocosas,	3.100 m	+	Moore y col, 1998
Colorado(USA)			
Han (Tibet)	3.719-3.986 m	+	Wu y col, 2005

dos que favorece la hipótesis que las poblaciones en los Andes Sur son de mayor antigüedad y por ello presentan menores valores de hematocrito y hemoglobina que las de los Andes Centrales.

Todas estas conclusiones se basan en las experiencias de diversos investigadores del Instituto de Investigaciones de la Altura en el Perú (IIA), desde la década de los setenta.

Anemia en la gestación en la altura

La anemia es la disminución de la concentración de hemoglobina en la sangre por debajo del límite

establecido como normal (Tabla 9) para la edad, el sexo y el estado fisiológico (51). La anemia es un problema de salud pública tanto para los países en desarrollo, en donde se estima una prevalencia superior a 35% (52), como para los países industrializados, siendo las mujeres embarazadas y los menores de dos años los más afectados (53).

Las evidencias de países desarrollados y en vías de desarrollo demuestran que la deficiencia de hierro es la principal causa de anemia en las mujeres y que el suplemento con hierro previene o corrige este déficit (51). Es por ello que se utiliza la medición de hemoglobina y hematocrito como marcador indirecto de la concentración de hierro.

TABLA 7. Hematocrito en varones y mujeres de nivel del mar y en la altura (Andes centrales)

Altitud (metros)	Varones	Mujeres
150	45,90±0,36	38,60±0,70
3.260	53,95±0,60	46,00±0,88
4.330	58,75±1,01	52,20±0,61

Fuente: Gonzales, Góñez y Guerra-García, 1994. Los datos son promedios± EE.

TABLA 8. Hematocrito en varones y mujeres de los Andes Sur (16-40 años)

Altitud (metros)	Varones	Mujeres
4.355	55,10±0,61*	51,30±0,76
4.660	56,80±0,57	53,40±0,55
5.500	59,30±0,91	54,60±0,52

Fuente: León-Velarde y col (2000). Datos son medias ± error Standard. *P<0,01 con respecto a los resultados en Cerro de Pasco (4.330 m) en la Tabla 7.

TABLA 9. Límites de hemoglobina y hematocrito para definir anemia en personas que viven al nivel del mar.

Grupo de edad y sexo	Hb por debajo del límite (g/dl)	Hto por debajo de límite %
Niños de 6 meses a 5 años	11	33
Niños de 5 a 11 años	11,5	34
Niños de 12 a 15 años	12	36
Mujeres no-embarazadas	12	36
Embarazadas	11	33
Hombres g/dL	13	39

Obtenido de CDC. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 1998; 47:1-29.

Si bien la anemia *per se* tiene un impacto en salud, la deficiencia misma de hierro también lo es. Por ejemplo, en niños de ocho meses de edad con hemoglobina <9,5 g/dl se observa daño en el desarrollo motor (54). De ahí la importancia de identificar la deficiencia de hierro, particularmente en este segmento vulnerable de la población constituido por los infantes menores de un año.

En la altura se plantea una corrección por el hecho de que la hemoglobina aumenta con la altitud de residencia (55) existiendo diferentes modelos matemáticos para hacer dicha corrección. El primero se basa en la ecuación de regresión obtenida de Hurtado (1.945) en una población de varones adultos en las zonas alto-andinas del Perú. Dirren y cols, desarrollaron otra ecuación en 1994, utilizando los datos de hemoglobina de 459 niños y niñas ecuatorianas de 6 a 59 meses de edad procedentes de zonas que van de nivel del mar hasta los 3.400 m, sugiriendo su uso para todas las edades y ambos sexos, por lo menos en los Andes (56). Cohen y Haas desarrollaron en 1999 un modelo basado en los datos de mujeres embarazadas en alturas mayores de 3.400 m, para corregir el defecto de los otros modelos, que se basaban en varones o en niños y niñas de alturas menores (56,57); el uso de este último modelo demuestra valores para anemia más altos que para los otros. La alta tasa de anemia usando este factor de corrección no concuerda con los valores de anemia definidos por la medición de

la reserva de hierro en el organismo de madres y de niños en Bolivia (58). Mucho antes, Reynafarje y cols. demostraron en 1987 que la concentración de hierro en suero fue mayor en mujeres gestantes de la Oroya y el Puno, ambos a 3.800 m, que en Lima, a 150 m sobre el nivel del mar (59).

En la tabla 10 se observan los puntos de corte que tendría la hemoglobina o el hematocrito según el nivel de altitud de residencia de la madre gestante. De acuerdo a esta tabla, se considera anemia en zonas de 4,000 a 4,500 metros a valores de Hb de 14,5 g/dl y en zonas mayores de 4,500 m a hemoglobinas de 15,5 g/dl; sin embargo, una serie de estudios consideran a valores por encima de 14,5 gr/dl de hemoglobina como anormal (60,61).

La medición de hemoglobina y hematocrito se usa para definir la anemia, siendo la más frecuente la anemia ferropénica; sin embargo, después de corregir la hemoglobina por el efecto de la altitud en una población de mujeres y sus niños, se encontró que la prevalencia de anemia en mujeres fue del 26,6%, mientras que las mediciones de hierro corporal indicaban que solo el 5,7% tenía deficiencia de hierro suficiente para producir anemia. De manera similar, el 45,2% de niños fueron anémicos luego de corregir los niveles de hemoglobina por la altura, en tanto que solo el 11,8% presentaron un déficit de hierro tisular consistente con la anemia

TABLA 10. Anemia según los siguientes valores de hemoglobina y hematocrito (ajustado por altitud).

Altura (metros)	Hemoglobina por decilitro	Hematocrito %
Menos de 1.000	11	33
1.000	11,2	33,5
1.500	11,5	34,5
2.000	11,8	35,5
2.500	12,3	37
3.000	12,9	39
3.500	13,7	41,5
4.000	14,5	44
4.500	15,5	47

Fuente: Ministerio de Salud (Perú).

(58). Del mismo modo, cuando al evaluar poblaciones con mayor antigüedad a la altura como las tibetanas, se observó que la hemoglobina para una misma altitud era menor que en la etnia China Han o que en los Andes peruanos (17,44). Si a la población entera de tibetanos se sometiera al factor de corrección por la altura, la población entera se tendría que considerar como anémica (62,63). Por todo ello, se sugiere un re-planteo del cálculo de la hemoglobina corregida por la altura y que la definición de anemia ferropénica en la altura se base en la detección de deficiencia de hierro, más que en los niveles de hemoglobina y hematocrito.

En la tabla 11 se puede observar para una población en Huaraz, Perú a 3.000 m, que si se utiliza el factor de corrección para hemoglobina en la altura, la tasa de anemia sería de 49,41%, mientras que si no se usa el factor de corrección, la tasa de anemia sería de 7,11%. Es interesante observar que el grupo de 11 a 13 g/dl que a nivel del mar sería normal y en la altura anemia leve,

presenta los menores valores para PEG, indicando que dichos valores no son dañinos sino más bien óptimos para el crecimiento del feto.

Cuando durante la gestación se presenta anemia, se incrementa la posibilidad de muerte materna, perinatal e infantil si es severa. Esto se demostró en un estudio en donde las gestantes con Hb menor a 9 g/dl (valor corregido por altitud) tuvieron mayor probabilidad de tener muerte fetal tardía o parto pre-término. Es interesante el hallazgo de que en situaciones de anemia leve, con Hb entre 11 y 12,9 g/dl no se afecta la tasa de muerte fetal tardía, ni la de parto prematuro y el peso del recién nacido es óptimo (Tablas 12 y 13).

Hemoglobina materna alta y el recién nacido

En varios estudios se ha demostrado una asociación entre altos valores de hemoglobina materna

TABLA 11. Grados de severidad de hemoglobina en población gestante del hospital Víctor Ramos Guardia, Huaraz, 2001-2005.

Anemia	N (10.025)	%	IC 95%
Normal (13 g/dl)	5.071	50,58	49,59 - 51,56
Anemia leve (11/12,9 g/dl)	4.241	42,30	41,33 - 43,27
Anemia moderada (9-10,9 g/dl)	634	6,32	5,85 - 6,81
Anemia severa (<9 g/dl)	79	0,79	0,62 - 0,98

La anemia se ha definido luego de aplicar el factor de corrección para una altura de 3.000 m.

TABLA 12. Características de la población de las gestantes que se atendieron en el hospital Víctor Ramos Guardia, Huaraz, 2001-2005.

Característica	Normal (5.071)	Anemia leve (4.241)	Anemia moderada (634)	Anemia severa (79)	P*
<u>Edad de la madre</u>					
11 - 19	851 (16,78)	742 (17,50)	98 (15,46)	15 (18,99)	0,533
20 - 34	3.650 (71,98)	3.026 (71,35)	456 (71,92)	52 (65,82)	0,615
35 - 49	570 (11,24)	473 (11,15)	80 (12,62)	12 (15,19)	0,495
<u>Recién Nacido</u>					
Prematuro	372 (7,34)	350 (8,25)	67 (10,57)	14 (17,72)	0,001
PEG	888 (17,51)	602 (14,19)	104 (16,40)	12 (15,19)	0,001
Mortalidad	79 (1,56)	68 (1,60)	10 (1,58)	6 (7,59)	0,001

* X^2 de Pearson: $p < 0,05$. ** Prueba exacta de Fisher. PEG: Pequeño para edad gestacional.

TABLA 13. Modelo de Regresión Logística que evalúa el efecto de la anemia en el retardo de crecimiento, prematuridad y mortalidad fetal, hospital Víctor Ramos Guardia, Huaraz. 2001-2005.

Hemoglobina (gr/dl)	Mortalidad Fetal			Prematuridad			RCIU		
	OR*	IC 95%	p	OR*	IC 95%	p	OR*	IC 95%	p
Normal	1			1			1		
12,9 - 11,0	0,98 0,71	0,66	0,37	1,09 0,19	0,95	1,29	0,77 0,01	0,69	0,88
10,9 - 9,0	1,04 0,85	0,62	1,76	1,38 0,06	1,04	1,65	0,81 0,02	0,67	0,97
<9	2,13 0,02	1,11	4,10	2,44 0,03	1,34	4,43	0,71 0,04	0,50	0,99

N=10.025; R²=5,5% p<0,001 * Modelo Logístico ajustado por edad de la madre, estado civil, estudios, paridad, índice de masa corporal y control pre-natal.

en el primer trimestre y resultados adversos de la gestación como retardo en el crecimiento intrauterino, partos pretérmino y muerte fetal tardía (60,61,64-68). Sin embargo, también hay reportes en donde no se manifiesta esta asociación (69, 70). En el estudio de Bondevik y cols, en el 2001 en Nepal, no se encontró asociación de niveles altos de hematocrito ($\geq 40\%$) con riesgo de bajo peso al nacer o con partos pretérmino. En el 2006, Tomashek y cols. Tampoco encontraron asociación entre muerte fetal tardía y niveles altos de Hb ($>14,5$ g/dl). En este último caso no se descarta que haya existido asociación entre Hb $>14,5$ g/dl y retardo en el crecimiento intrauterino y partos pretérmino. Es interesante que en ninguno de estos artículos se mencione haber obtenido datos de poblaciones residentes en zonas de la altura.

Nahum y Stanislaw en el 2003, revisaron datos de la literatura, calculando que por cada 100 m de aumento en la altitud, la concentración de hemoglobina se incrementa en 1,52 g/dl y el peso corporal disminuye 117 g.; es de precisar que los datos de hemoglobina oscilaron de 9,3 a 13,5 g/dl y que la situación en los Andes peruanos es diferente pues los valores de hemoglobina en sus mujeres superan estas cifras (71). Casanueva y cols. demostraron en el 2006 que si a mujeres no anémicas se suplementan con una tableta diaria de 60 mg de Fe, el 11% de ellas presentan he-

moglobina superior a 14,5 g/dl a las 28 semanas, valor que se acompañó de un mayor riesgo de bajo peso al nacer y de partos pretérmino (72). De ahí que resulte muy importante determinar las implicaciones del tratamiento con hierro en las mujeres gestantes de la altura, que por efecto de la misma presentan valores altos de hemoglobina y también en las mujeres que tienen valores menores de hemoglobina por efecto de adaptación a la altura y cuyos valores de Hb al ser corregidas por la altura, las califican como anémicas sin que realmente lo sean.

El efecto negativo de la mayor concentración de hemoglobina durante la gestación parece relacionarse con una mayor viscosidad de la sangre y con ello, un menor flujo sanguíneo útero-placentario (66). Otro mecanismo podría ser que los valores altos de hemoglobina se asocian con pre-eclampsia y esta sea la responsable del retardo en el crecimiento intra-uterino (66,68).

En conclusión, la adaptación a la altura implica un proceso asociado con la antigüedad de vida en las zonas de altura, proceso que parece estar mediado por cambios en los niveles hormonales, particularmente en los rangos de normalidad de la testosterona y en el que las poblaciones con valores en el rango normal bajo, estarían asociadas a menores valores de hemoglobina y a una

mejor adaptación a la altura. Los valores altos de hemoglobina no solo se asocian con el desarrollo del Mal de Montaña Crónico, sino también, con un alto riesgo reproductivo.

Agradecimientos

El trabajo ha sido apoyado por un *grant* del *National Institute of Health (Fogarty Program): International Training and Research in Environmental and Occupational Health (D43TW005746-04)*.

Referencias

- Gonzales GF. Peruvian Contribution to the hematology in native populations from high altitude. *Acta Andina* 1998; 7:105-130.
- Hartinger S, Tapia V, Carrillo C, Vejarano S, Gonzales GF. Birth weight at high altitudes in Peru. *Intern J Gynaecol & Obstet.* 2006; 93:275-81.
- McAuliffe F, Kametas N, Krampf E, Ernsting J, Nicolaidis K. Blood gases in pregnancy at sea level and at high altitude. *Br J Obstet Gynaecol.* 2001;108:980-985.
- Gonzales GF, Villena A. Biomedical factors associated to high fertility at high altitude. *Acta Andina.* 1995;4:95-102.
- Gonzales GF, Villena A, Ubilluz M. Age at menarche in Peruvian girls at sea level and at high altitude: Effect of ethnic background and socioeconomic status. *Am. J. Hum. Biol.* 1996;8:457-464.
- Gonzales GF, Villena A, Llaque W, Kaneku L, Coyotupa J, Guerra-García R. Función endocrina testicular en la exposición aguda a la altura y en el nativo andino. *Rev Per. Endocrin. Metab.* 1997;3:62-76.
- Escudero F, Gonzales GF, Goñez C. Hormone profile during the menstrual cycle at high altitude. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 1996;55:49-58.
- Gonzales GF, Carrillo C. Low serum prolactin levels in women at high altitude. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 1993 43:169-175.
- Gonzales GF, Goñez C. High serum follicle stimulating hormone (FSH) during perimenopause at high altitude. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2000;55:49-58.
- Whittembury J, Monge C. High altitude, hematocrit and age. *Nature.* 1972;238:278-279.
- Leon-Velarde F, Ramos MA, Hernandez JA, De Idiaquez D, Muñoz LS, Gaffo A, et al. The role of menopause in the development of chronic mountain sickness. *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 1997;272:90-R94.
- Monge-C C, Leon-Velarde F, Arregui A. Increasing prevalence of excessive erythrocytosis with age among healthy high-altitude miners. *New Engl. J. Med.* 1989;321:1271.
- Moore LG, Niermeyer S, Zamudio S. Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives. *Am J Phys Anthropol* 1998; (Supp 27): S25-64.
- Leon-Velarde F, Arregui A (1994) Desadaptación a la vida en las grandes alturas. Lima:IFEA. 1994;84:145-7.
- Monge-C C, Leon-Velarde F. Chronic Mountain Sickness: Integrative Biology. In: Ohno H, Kobayashi T, Masuyama S, Nakashima M, editors. *Progress in Mountain Medicine and High Altitude Physiology.* New York: McGraw Hill; 1998. p. 107-113.
- Winslow RM, Monge CC. Hypoxia, polycythemia, and chronic mountain sickness. 3 edition. Baltimore: John Hopkins; 1987.
- Beall CM. Tibetan and Andean contrasts in adaptation to high altitude hypoxia. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2000;475:63-74.
- Beall CM, Decker MJ, Brittenham GM, Kushner I, Gebremedhin A, Strohl KP. An Ethiopian pattern of human adaptation to high altitude hypoxia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002;99:17215-17218.
- Beall CM, Worthman CM, Stallings J, Strohl KP, Brittenham GM, Barragan M. salivary testosterone concentration of Aymara men native to 3600 m. *Ann. Hum. Biol.* 1992;19:67-78.
- Gonzales GF. Endocrine testicular function and adaptation to high altitude. *ISMM.* 1998;8:5-7.
- Leon-Velarde F, Gamboa A, Chuquiza JA, Esteba WA, Rivera-Chira M, Monge C. Hematological parameters in high altitude residents living at 4355, 4660, and 5500 meters above sea level. *High Alt. Med. Biol.* 2000;1:97-104.
- Vásquez R, Villena M. Normal hematological values for healthy persons living at 4000 meters in Bolivia. *High Alt. Med. Biol.* 2001;2 :361-367.
- Gonzales GF, Villena A. Low pulse oxygen saturation in post-menopausal women at high altitude is related to a high serum testosterone/estradiol ratio. *Int. J. Obst. Gynecol.* 2000;71:147-154.
- Gonzales GF. Hematocrit values in women at high altitude and its relationship with sex hormone levels. *Journal of Qinghai Medical College.* 2004;25:267-272.
- Torres M, Campos E. Valores hematológicos en hombres y mujeres sanos residentes en Arequipa. *An. Fac. Med.* 1959;41:38-61.
- León-Velarde F. Evolución de las ideas sobre la policitemia como mecanismo adaptativo a la altura. *Bull Inst Fr Etud Andines.* 1990;19:443-453.
- Leon-Velarde F, Rivera-Chira M, Tapia R, Huicho L, Monge C. Relationship of ovarian hormones to hypoxemia in women residents of 4300 m. *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 2000;280: R488-R493.
- Mazer NA. Testosterone deficiency in women: etiologies, diagnosis, and emerging treatments. *Int. J. Fertil. Womens Med.* 2002;47: 77-86.
- Jockenhovel F, Vogel E, Reinhardt W, Reinwein D. Effects of various modes of androgen substitution therapy on erythropoiesis. *Eur. J. Med. Res.* 1997;2:293-298.
- Favier R, Spielvogel H, Caceres E, Rodriguez A, Sempore B, Pequignot J, et al. Differential effects of ventilatory stimulation by sex hormones and almitrine on hypoxic erythrocytosis. *Pflugers Arch.* 1996;434:97-103.
- Parr JH, Seed M, Godsland I, Wynn V. The effects of reverse sequential anti-androgen therapy (cyproterone acetate and ethinyl estradiol) on hematological parameters. *J. Endocrinol. Invest.* 1987;10:237-9.
- Clancy KB, Nenko I, Jasienska G. Menstruation does not cause anemia: endometrial thickness correlates positively

- with erythrocyte count and hemoglobin concentration in premenopausal women. *Am J Hum Biol.* 2006;18:710-713.
33. Gonzales GF, Villena A. Age at menopause in Central Andean Peruvian Women. *Menopause.* 1997;4:32-38
 34. Cutler WB, Genovese-Stone Wellness in women after 40 years of age: the role of sex hormones and pheromones. *Dis Mon.* 1998;44:421-546.
 35. Gonzales GF, García J, Góñez C, Linares P. Factors explaining low pulse oxygen saturation in post-menopausal women at high altitudes. *Proceedings of the III World Congress on Mountain Medicine.* Japan. 1998b.
 36. Beall CM, Reichsman AB Hemoglobin levels in a Himalayan high altitude population. *Am J. Phys. Anthropol.* 1984;63:301-306.
 37. Beall CM, Brittenham GM, Strohl KP, Blangero J, Williams-Blangero S, Goldstein MC, et al. Hemoglobin concentration of high-altitude Tibetans and Bolivian Aymara. *Am J Phys Anthropol.* 1998;106:385-400.
 38. León-Velarde F, Arregui A. Desadaptación a la vida en las grandes alturas. Lima: Instituto Francés de Estudios Andinos. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1994:145-9.
 39. Monge CC, Whittombury J. Chronic mountain sickness and the physiopathology of hypoxemic polycythemia. En: Sutton JR, Jones NL, Houston CS, editors. *Hypoxia: man at altitude.* New York: ThiemeStratton; 1982. p.: 51-56.
 40. Monge CC. Regulación de la concentración de hemoglobina en la policitemia de altura: modelo matemático. *Bull Inst Fr Etud Andines.* 1990;19:455-467.
 41. MongeCC, Bonavia D, León-Velarde, F, Arregui A. High Altitude populations in Nepal and the Andes. En: Sutton JR, Coates G, Remmers JE editors. *Hypoxia: The adaptations.* Toronto: BC Decker; 1990. p. 53-58.
 42. Moore LG, Zamudio S, Zhuang J, Sun S, Droma T. Oxygen transport in Tibetan women during pregnancy at 3,658 m. *Am J Phys Anthropol.* 2001;114:42-53.
 43. Garruto RM, Chin CT, Weitz CA, Lui JC, Liu RL, HE X. Hematological differences during growth among Tibetans and Han Chinese Born and raised at high altitude in Qinghai, China. *Am J Phys Anthropol.* 2003;122:171-183.
 44. Wu T, Wang X, Wei C, Cheng H, Wang X, Li Y, et al. Hemoglobin levels in Qinghai-Tibet: different effects of gender for Tibetans vs Han. *J Appl Physiol.* 2005;98:598-604.
 45. Wu T, Kayser B. High altitude adaptation in Tibetans. *High Alt Med Biol.* 2006;7:193-208.
 46. Winslow RM, Chapman KW, Monge CC. Ventilation and the control of erythropoiesis in high altitude-natives of Chile and Nepal. *Am J Hum Bio.* 1990;2:653-662.
 47. Monge CC. Biological basis of chronic mountain sickness. *Acta Andina.* 1995;4:127-130.
 48. Monge C, Arregui A, Leon-Velarde F, Pathophysiology and epidemiology of chronic mountain sickness. *Int J Sports Med Suppl* 1992;1:S79-81.
 49. Tarazona-Santos E, Pastor S, Cahuana R, Pettener D. Human adaptability in a Quechua population of the Peruvian central andes (Huancaavelica, 3680 m). Relationships between forced vital capacity, chest dimensions and hemoglobin concentration. *Acta Andina.* 1997;6:226-232.
 50. Garruto RM, Dutt JS. Lack of prominent compensatory polycythemia in traditional native Andeans living at 4,200 meters. *Am J Phys Anthropol.* 1983;61:355-365.
 51. Yip R. Significance of an abnormally low or high hemoglobin concentration during pregnancy: special consideration of iron nutrition. *Am J Clin Nutr* 2000;72(Suppl):272S-279S.
 52. DeMaeyer E., Adiels-Tegman M, The prevalence of Anaemia in the world. *World Health Statistic Quarterly.* 1985;38:302-16.
 53. Berger J, Aguayo V. Definition and Prevalence of Anaemia in Bolivian Women of Childbearing Age living at High Altitudes: The effect of Iron-Folate, Supplementation. *Nutrition Reviews.* 1997;55:247 - 56.
 54. Sherriff A, Emond A, Bell JC, Golding J, ALSPAC Study Team. Should infants be screened for anaemia? A prospective study investigating the relation between haemoglobin at 8, 12, and 18 months and development at 18 months. *Arch Dis Child.* 2001;84:480-485.
 55. Iliquin M. Prevalencia de Anemia en mujeres gestantes Peruanas en edad fértil, según ajustes de hemoglobina por altitud. (Tesis). Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2000.
 56. Dirren H, Logman MHGM, Barclay DV, Freire WB. Altitude correction for hemoglobin. *Eur J Clin Nutr.* 1994; 48:625-32.
 57. Cohen JH, Haas JD. Hemoglobin correction factors for estimating the prevalence of iron deficiency anemia in pregnant women residing at high altitudes in Bolivia. *Rev Panam Salud Publica.* 1999; 6:392-399.
 58. Cook JD, Boy E, Flowers C, Darocca M del C. The influence of high-altitude living on body iron. *Blood.* 2005;106:1441-1446.
 59. Reynafarje C. Iron metabolism during pregnancy at high altitudes. *Arch Biol Med Exp.* 1987;20:31-37.
 60. Scanlon K, Yip R, Schieve LA, Cogswell. High and low hemoglobin levels during pregnancy: Differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstetrics and Gynecology.* 2000;96:5:741-748.
 61. Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal hemoglobin concentration during pregnancy and risk of stillbirth. *JAMA.* 2000;284:2611-2617.
 62. Kolsteren P, Van der Stuyft P. Diagnosis of anemia at high altitude: Problems encountered in Tibet. *Ann Soc Belg Med Trop.* 1994;74:317-322.
 63. Dang SN, Yan H, Wang XL. Study on the hemoglobin levels of children under the age of three years and the prevalence of anemia at high altitude in Tibet of China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2003;24:1108-1111.
 64. Murphy JF, O'Riordan J, Newcombe RG, Coles EC, Pearson JF. Relation of haemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *Lancet.* 1986;1 (8488):992-5.
 65. Zhou LM, Yang WW, Hua JZ, Deng CQ, Tao X, Stoltzfus RJ. Relation of hemoglobin measured at different times in pregnancy to preterm birth and low birth weight in Shanghai, China. *Am J. Epidemiol.* 1998;148(10):998-1006.
 66. Steer PJ. Maternal haemoglobin concentration and birth weight. *Am J Clin Nutr.* 2000 May; 71(5 suppl):1285S-7S.
 67. Xiao R, Sorensen TK, Frederick IO, El-Bastawissi A, King IB, Leisenring WM, et al. Maternal second-trimester serum ferritin concentrations and subsequent risk of preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2002;16:297-304.
 68. Chang SC, O'Brien KO, Nathanson MS, Mancini J, Witter FR. Hemoglobin concentrations influence birth outcomes in pregnant African-American adolescents. *J Nutr.* 2003;133:2348-2355.

69. Bondevik GT, Lie RT, Ulstein N, Kvale G. Maternal hematological status and risk of low birth weight and preterm delivery in Nepal. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80:402-408.
70. Tomashek KM, Ananth CV, Cogswell ME. Risk of stillbirth in relation to maternal haemoglobin concentration during pregnancy. *Matern Child Nutr.* 2006;2:19-28.
71. Nahum GG, Stanislaw H. Hemoglobin, altitude and birth weight: does maternal anemia during pregnancy influence fetal growth? *J Reprod Med.* 2004;49:297-305.
72. Casanueva E, Viteri FE, Mares-Galindo M, Meza-Camacho C, Loria A, Chnaas L, et al. Weekly iron as a safe alternative to daily supplementation for nonanemic pregnant women. *Arch. Med. Res.* 2006; 37:674-682.