

**VIDA REPRODUCTIVA EN LOS ANDES:  
EL CICLO REPRODUCTIVO FEMENINO:  
ESTUDIOS FISIOLOGICOS, EPIDEMIOLOGICOS Y DEMOGRAFICOS**

Gustavo F. Gonzales\*,\*\*, Arturo Villena\*,\*\*,  
Francisco Escudero\* y Juan Coyotupa\*,\*\*

Instituto de Investigaciones de la Altura\*, Departamento de Ciencias Fisiológicas\*\*  
Universidad Peruana Cayetano Heredia, Apartado 4314. Lima, Perú.

**RESUMEN.-** El presente estudio ha sido diseñado para evaluar en mujeres nativas y residentes de los andes peruanos, el patrón reproductivo el patrón hormonal durante el ciclo reproductivo, y el embarazo y los marcadores biológicos de la vida reproductiva (la menarquia y la menopausia), y analizar en base a nuevos métodos estadísticos, qué variables están asociadas a la presentación de estos eventos.

La Tasa Global de Fecundidad fue mayor en la altura (4.9 niños por mujer) que a nivel del mar (2.1 niños por mujer). Controlando por el uso de contraceptivos, las mujeres de la altura continúan teniendo más niños que a nivel del mar. El intervalo entre nacimientos fue menor en poblaciones de altura (29.2 meses) que a nivel del mar (39.9 meses). Controlando por el uso de contraceptivos, el intervalo entre nacimientos continúa siendo menor en la altura. La mediana de la edad al primer nacimiento fue de 21 años en la altura y de 21.5 años en la costa. En la altura, sólo el 20% de mujeres usa métodos contraceptivos modernos, y a nivel del mar, el 47.4% lo usan. La mortalidad neonatal fue más frecuente en la altura (39 por mil NV) que a nivel del mar (18 por mil NV). La mortalidad infantil fue también mayor en la altura (80 por mil) que a nivel del mar (30 por mil). La mediana de la duración de la lactancia materna exclusiva fue mayor en la altura (2.1 meses) que a nivel del mar (0.5 meses). La edad de menarquia fue significativamente menor en la altura que a nivel del mar. Después del análisis de regresión logística se observa un efecto del lugar de residencia sobre la edad de menarquia. Las diferencias no se deben a diferencias en el componente étnico ni al nivel socioeconómico. Controlando por el nivel socioeconómico en el diseño y por el Índice de Masa Corporal (IMC) en el análisis, la edad de menarquia fue más tardía en la altura. Controlando por la talla en el análisis, el valor del peso corporal requerido para la menarquia es mayor en la altura que a nivel del mar. En la pubertad, los niveles de FSH séricos se incrementan más tarde en las niñas de la altura que en las de nivel del mar. En la vida adulta, la fase folicular fue más larga en la altura. El diámetro del folículo pre-ovulatorio fue menor en la altura ( $18.2 \pm 0.7$ ;

**SUMMARY.-** The present study has been designed to assess in populations living at high altitude, the reproductive pattern, the hormone profile during the menstrual cycle and pregnancy, and the markers of the reproductive life such as menarche and menopause, and to analyze in basis of novel statistical methods, which variables are associated to probability to have menarche and menopause.

Global Fecundity Rate was higher in women living at altitudes (4.9 children per woman) than at sea level (2.1 children per woman). Controlling for use of contraceptives, women from altitude still have more children than at sea level. Interval, between births were lower in populations living at altitudes (29.2 months) than at sea level (39.9 months). Controlling for use of contraceptives, interval, between births were still low at altitude. Median age at first birth was 21 years at altitude and 21.5 years at the coast. At altitude, 20% of women were using modern contraceptives, and at sea level 47.4% use them. Neonatal mortality was most frequent at high altitude (39 per thousand) than at sea level (18). Infant mortality was also higher at high altitude (80 per thousand) than at sea level (30 per thousand). Median of lenght of maternal breastfeeding was longer at high altitude (2.1 months) than at sea level (0.5 months). Age at menarche was significantly higher at high altitudes than at sea level. After logistic regression analysis, an effect on age at menarche of place of residence was observed, but not by ethnic background and socioeconomic status. Controlling for socioeconomic status in the design of the study and for body mass index (BMI) in the analysis, a later age at menarche was observed at high altitude. Controlling for height in the analysis, the value of body weight required to attain a probability of 50% to have menses was significantly higher at high altitude than at sea level. At puberty, serum FSH increased later at high altitude (HA) than at sea level. At adulthood, follicular phase was longer at HA than at sea level. The pre-ovulatory follicle

mean $\pm$  SD mm) que a nivel del mar ( $20.8\pm2.3$  mm). La producción de estradiol fue menor en la altura, sin embargo, la caída en los niveles séricos de estradiol fue más lento en la altura. Los niveles de progesterona en suero fueron mayores a nivel del mar. Los niveles de FSH fueron mayores en la altura en las fases luteal tardía y folicular temprana. Durante el embarazo, los niveles de estradiol sérico en el primer trimestre fueron menores en la altura. Los niveles de progesterona fueron similares en la altura y a nivel del mar, en tanto que los niveles de estriol libre, en el tercer trimestre de embarazo, fueron mayores en la altura. En la perimenopausia, los niveles de LH y FSH fueron mayores en la altura. La menopausia se presenta a más temprana edad en la altura. La edad tardía de menarquia y el uso de contraceptivos estuvieron asociados a una presentación tardía de la menopausia. La duración de la vida reproductiva fue menor y la paridad mayor en la altura. En conclusión, en la altura se aprecia una mayor eficiencia reproductiva que se asocia con diferencias en el perfil hormonal. El retardo en la elevación de FSH en la adolescencia, estaría asociada a una menarquia tardía en la altura. Los niveles más altos de FSH en el ciclo menstrual y en la perimenopausia en la altura estarían asociados a una menopausia más temprana. Los menores niveles de progesterona en la ovulación en la altura estarían asociados a la mayor receptividad del endometrio y los menores niveles de prolactina durante la lactancia materna exclusiva en la altura estarían asociados a una mayor fertilidad durante la lactancia en la altura.

## INTRODUCCION

De acuerdo a los estudios de Mac Neish la antiguedad del hombre peruano en zonas de altura se remonta a 22,000 años, lo que determina que las generaciones actuales estén adaptado a vivir en dicho medio ambiente. Se considera que un organismo se adapta a un ambiente diferente cuando conserva su capacidad reproductiva, lo cual permite la perpetuación de la especie. De acuerdo a los diferentes censos nacionales, la fertilidad en los nativos de la altura se encuentra conservada, siendo incluso la Tasa Global de Fecundidad (números de hijos que tendría una mujer durante toda su vida reproductiva), más alta que la media nacional.

La vida en los Andes se hace posible por la posición cercana al Ecuador lo que determina que la temperatura en las zonas altas sea adecuada para la vida (West, 1993). La vida en los Andes no sólo refleja una diferencia climatológica de baja presión barométrica, frío, sequedad, mayor radiación solar y cósmica, sino

diameter was lower at HA ( $18.2\pm0.7$ ; mean $\pm$  SD mm) than at sea level ( $20.8\pm2.3$  mm). Production of serum estradiol was lower at HA than at sea level but decline in serum estradiol values were lower at HA. Serum progesterone levels were higher at sea level than at high altitude. Serum FSH levels were higher at HA than at sea level in late luteal phase and early follicular phase. During pregnancy, serum estradiol levels were lower during first trimester at high altitude. Serum progesterone levels were similar whereas serum free estriol levels were higher at high altitude in third trimester of pregnancy. Serum FSH and LH levels were higher in perimenopause at high altitude than at sea level. Menopause was observed at earlier ages at high altitude than at sea level. Later age of menarche and use of oral contraceptives were associated to delayed age at menopause. Reproductive life was low and parity high at high altitude as effect of altitude. In conclusion, at high altitude, there is a reproductive efficiency associated to differences in hormone profile. The delayed elevation of serum FSH in adolescence seems to be related to the late menarche. The high levels of serum FSH during the menstrual cycle, and during perimenopause at high altitude seems to be associated to early age at menopause. Low progesterone during ovulation at high altitude seems to be associated to high endometrium receptivity, and low prolactin levels during breastfeeding at high seems to be associate to high fertility during lactation.

también diferencias socioculturales.

La vida en las grandes alturas produce profundos cambios en la anatomía y fisiología de los seres humanos. Esto se puede apreciar cabalidad cuando se revisan los estudios «Nacer en los Andes» (Sobrevilla, 1971), y «Dormir en los Andes» (Sime, 1995), concepciones que encierran el profundo significado del efecto del medio ambiente de la altura sobre el organismo.

La adaptación de los organismos a ambientes diferentes implican cambios metabólicos y la mantenición de la capacidad reproductiva. Muchas especies han desaparecido del planeta ante cambios ambientales dramáticos porque perdieron su capacidad de reproducirse.

Los estudios iniciales sobre el efecto de la altura sobre la reproducción se basa en datos obtenidos sobre exposición aguda tanto de humanos como de animales, en lo que se reporta una disminución de la fertilidad

## VIDA REPRODUCTIVA EN LOS ANDES

(de la Calancha, 1639; Monge y San Martín, 1942; Gonzales, 1980). Estos estudios se han llevado a cabo en el sexo masculino, y el efecto es temporal. Estudios en nativos de la altura revelan que los parámetros del líquido seminal son similares en varones de la altura y en los de nivel del mar (García, 1974).

Los estudios sobre la reproducción en las mujeres que viven en los Andes son escasos. Llerena en un limitado número de casos demuestra que si una mujer es expuesta en forma aguda a la altura durante la fase folicular tardía, no se afecta la ovulación; en tanto que si la exposición a la altura ocurre en la fase folicular temprana, el ciclo se convierte en anovulatorio (Llerena, 1973). En lo referente a estudios en mujeres durante el ciclo menstrual, se encuentran las determinaciones de LH en suero (Llerena, 1973), y las mediciones urinarias de pregnandiol y estrógenos (Arrascue, 1974). Las mediciones urinarias de metabolitos no siempre indican lo que realmente está circulando en sangre. En lo referente a la gestación en la altura se encuentran los estudios de Rodríguez (1974) quien midió la excreción urinaria de gonadotrofina coriónica humana, pregnandiol y estrógenos fraccionados en el embarazo normal en La Oroya (3800 m), y los de Sobrevilla (1971, 1973) quien analizó la excreción urinaria de estrógenos, los niveles de estriol en cordón umbilical y líquido amniótico en Cerro de Pasco (4340 m).

Los estudios demográficos demuestran que la Tasa Global de Fecundidad es más alta en las mujeres de la altura que en las de nivel del mar (Gonzales y Villena, 1995); igualmente el intervalo entre la primera relación coital y el embarazo es menor en las mujeres adolescentes de la altura que en las de nivel del mar (Salaverry, Lam y Gonzales, 1993), lo cual sugiere que la capacidad reproductiva está incrementada en la mujer de la altura. Esto evidentemente indicaría una adaptación de la mujer de la altura a dicho medio ambiente. Para que la adaptación ocurra es necesario que existan ajustes hormonales, los cuales pueden ser evaluados durante el ciclo reproductivo.

Si la hipótesis de que la mayor eficiencia reproductiva en la mujer en la altura es correcta es probable que existan cambios hormonales, los cuales pueden ser analizados en diferentes etapas de la vida reproductiva. Durante el ciclo reproductivo participan diferentes variables que intervienen en la tasa de fertilidad, tales como la edad de menarquia; la edad de menopausia, el intervalo intergenésico que a su vez depende de la abstinencia sexual post-parto, la amenorrea producida por la lactancia materna exclusiva, o del uso de métodos contraceptivos. Todas estas variables, excepto el uso de métodos contraceptivos y la abstinencia sexual post-parto, pueden ser

influenciadas por la altura.

Gonzales y col (1993) demostraron que controlando las variables socioeconómicas y el uso de anticonceptivos, la fertilidad seguía siendo mayor en la altura que a nivel del mar, lo cual evidencia el efecto del factor ambiental sobre el componente biológico. Existen sin embargo, otras variables que están presentes en los residentes de la altura y que no fueron controladas. El objetivo de este estudio fue determinar si la altitud tiene influencia sobre los componentes de la duración de la vida reproductiva (edad de menarquia, edad de menopausia, intervalo entre nacimientos), y sobre la paridad después de controlar las variables sociodemográficas, socioeconómicas y conductuales.

En los escasos estudios que existen en la literatura internacional sobre edad de menarquia (Frisancho, 1977; Gonzales y col. 1993, 1994) y de menopausia (Beall, 1983) en la altura, no se controlaron una serie de variables que pueden resultar confusoras, tales como el nivel socioeconómico, el nivel nutricional, y la edad cronológica de los grupos poblacionales, que pueden modificar el verdadero efecto, de la exposición ambiental. Para ello se aplicaron modelos de regresión logística y regresión logística condicional, manteniendo como constante la edad cronológica, para evitar su efecto sobre la edad de menarquia y de menopausia.

El presente estudio ha sido igualmente diseñado para intentar encontrar una explicación del patrón reproductivo en la altura en base a cambios en el perfil hormonal durante el ciclo reproductivo.

Los objetivos del estudio fueron:

- 1.- Determinar la Tasa Global de Fecundidad en las poblaciones de altura.
- 2.- Determinar la edad de menarquia en la altura y qué factores están asociados a su presentación.
- 3.- Determinar la duración de la vida reproductiva en la altura.
- 4.- Determinar el intervalo intergenésico en las mujeres de altura y de nivel del mar.
- 5.- Determinar las variables asociadas al intervalo entre nacimientos.
- 6.- Determinar las variables asociadas a la paridad.
- 7.- Determinar la edad de menopausia en la altura y los factores asociados a su presentación.
- 8.- Determinar el patrón hormonal reproductivo durante la pubertad en niñas de nivel del mar y de la altura.
- 9.- Determinar el patrón hormonal reproductivo durante el ciclo menstrual en las mujeres de altura y de nivel del mar.
- 10.- Determinar el patrón ecográfico del crecimiento folicular en las mujeres de altura y de nivel del mar.

- 11.- Determinar el patrón hormonal reproductivo durante el embarazo en la altura y nivel del mar.
- 12.- Determinar el patrón hormonal reproductivo durante el post-parto a nivel del mar y en la altura.
- 13.- Determinar el patrón hormonal reproductivo durante la perimenopausia y menopausia a nivel del mar y en la altura.

## MATERIAL Y METODOS

El presente estudio forma parte de una línea de investigación sobre Salud Reproductiva en los Andes peruanos. Los estudios se realizaron en Lima (150 m), Huancayo (3280 m), Cusco (3400 m), y Cerro de Pasco (4340 m).

Para los estudios de menarquia y menopausia se utilizaron encuestas previamente validadas. Para los estudios hormonales se tomaron muestras de sangre venosa en ayunas. Para el estudio ecográfico se utilizaron un transductor transvaginal.

## ESTUDIOS DEMOGRAFICOS

Para esta parte del estudio se tomó como base de datos, a la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar llevado a cabo por el Instituto Nacional de Estadística e Informática durante los años 1991 y 1992.

Se evaluó la siguiente información: porcentaje de población de las diferentes regiones administrativas del Perú que habitan en zonas de altura, y de acuerdo a dicha información se ha establecido una asociación con la Tasa Global de Fecundidad observada y deseada, el intervalo entre nacimientos, el porcentaje de madres adolescentes, la prevalencia de uso actual de métodos anticonceptivos modernos, edad a la primera relación sexual, tasa de mortalidad neonatal, tasa de mortalidad post-neonatal, y duración de lactancia materna exclusiva.

Se realizó un análisis de regresión teniendo como variable dependiente al porcentaje de población que habita en la altura en cada una de las regiones estudiadas y como variable independiente cada una de las variables de fecundidad y de salud. Se incluye a la variable región geográfica (costa y selva) para analizar su posible efecto confusor.

## ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS

### 1.- Estudios de Menarquia

Edad de menarquia en niñas peruanas de nivel del mar y de la altura: Efecto del patrón étnico y del nivel socioeconómico.

El objetivo del presente estudio fue determinar la mediana de la edad de menarquia utilizando el método de *status quo* y los efectos independientes del patrón étnico y status socioeconómico sobre la edad de menarquia en niñas de dos diferentes niveles de altitud: Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m).

El presente estudio se llevó a cabo durante los meses de Octubre y Noviembre de 1993, en dos áreas urbanas, uno en Lima a 150 m sobre el nivel del mar y el segundo en Cerro de Pasco a 4340 m sobre el nivel del mar. La muestra estuvo conformada por 503 niñas de Lima y 625 niñas de Cerro de Pasco, cuyas edades fluctuaron entre 10 y 18 años. Todas las niñas acudían a escuelas públicas y residen permanentemente en cada lugar de estudio.

El patrón étnico fue determinado por los cuatro apellidos de los padres. Los sujetos fueron calificados como de ascendencia quechua cuando uno o más apellidos fueron quechuas e hispanos cuando los cuatro apellidos fueron hispanos. El nivel socioeconómico fue determinado utilizando un índice previamente validado teniendo en cuenta los siguientes parámetros: lugar de residencia, tipo de casa (propia, alquilada, otra), número de personas en la casa, ocupación del padre, y ocupación de la madre. A cada una de las 5 variables socioeconómicas se les asignó un puntaje y cada sujeto fue clasificado en una de las tres siguientes categorías: media-baja, baja o muy baja.

En Lima el 6.3% de las niñas fueron de nivel medio-bajo, 68.0% de nivel bajo, y 25.7% de nivel muy bajo. En Cerro de Pasco el 7.7% fueron de nivel medio-bajo, 58.9% de clase baja y 33.3% de clase muy baja. En forma global, el nivel socioeconómico de la muestra de altura fue menor que la de nivel del mar ( $\chi^2 = 10.15$ ,  $p < 0.01$ ). En la muestra de Lima como en la de Cerro de Pasco, la edad cronológica estuvo inversamente correlacionada con el nivel socioeconómico (ANOVA de dos vías,  $F = 5.71$ ;  $p < 0.004$ ). Este probable efecto confusor de la diferente distribución de la edad cronológica entre niñas de Lima y Cerro de Pasco sobre la mediana de la edad de menarquia fue controlado en el análisis estadístico.

La mediana de edad de menarquia fue calculada por análisis de sobrevida usando el método de tabla de vida con un intervalo de confianza del 95%. La menarquia fue definida como la edad en que ocurre el primer sangrado menstrual. A las niñas se les preguntó si ya habían menstruado al momento del estudio. Los intervalos de edad cronológica utilizados para el análisis fueron de 0.5 años (ej. 10.0-10.5; 10.51-11.0, etc). Para el análisis, los meses son transformados en decimales (Ej. 6 meses = 0.5).

## VIDA REPRODUCTIVA EN LOS ANDES

Los términos Quechua e Hispano se utilizan por conveniencia con la intención de identificar a grupos con mayor o menor grado de herencia Quechua. Esto significa que una niña con cuatro apellidos hispanos tiene más composición no-Quechua que una niña con cuatro apellidos Quechuas.

En Lima el 68.4% de las niñas fueron clasificadas como Mestizo de origen hispano y el 31.6% como de origen Quechua. En Cerro de Pasco el 62.0% fueron de origen hispano y el 38% de origen Quechua. El número de apellidos de origen Quechua (de 1 a 4 apellidos Quechuas) no tuvo ningún efecto significativo sobre la edad de menarquia, ( $p>0.05$ ; Prueba de logrank), por lo que los datos fueron agrupados.

### **Edad de Menarquia e Índice de Masa Corporal**

El presente estudio fue diseñado para determinar la relación entre el Índice de Masa Corporal (IMC) y la edad de menarquia en niñas de 10 a 19 años, que viven en Lima a 150 m y Cerro de Pasco a 4340 m. El propósito del estudio fue determinar si la relación del IMC con la edad de menarquia y con la edad cronológica difiere entre niñas que viven a baja y gran altitud. Para el propósito del estudio se consideró sólo a las niñas pertenecientes al nivel social bajo, por lo que la muestra final estuvo constituida por 752 niñas, 333 de Lima y 419 de Cerro de Pasco.

La relación peso/talla<sup>2/15</sup> fue utilizada como una variante del Índice de Masa Corporal y que se le conoce como Índice de Benn (IB), debido a que esta potencia de la talla es la única capaz de minimizar la relación del índice con la talla ( $r^2=0.0004$ ) y de maximizar la relación del índice con el peso ( $r^2=0.75$ ).

### **2.- Estudios de Menopausia**

Esta parte del estudio se ha realizado entre los meses de agosto de 1995 y mayo de 1996 en dos áreas urbanas, una ubicada a 150 m sobre el nivel del mar (Lima) y la segunda ubicada a 4340 m de altura en Cerro de Pasco. Se estudiaron en total 658 mujeres, de las cuales 450 fueron nacidas en zonas bajas y residían en Lima en tanto que 208 eran nativas y residían en Cerro de Pasco.

Las mujeres fueron entrevistadas en su propio domicilio. En la muestra se incluyó a mujeres pre-menopáusicas, a mujeres con menopausia quirúrgica, y con menopausia natural. Las pre-menopáusicas y las menopáusicas quirúrgicas actuaron como muestras censadoras. Para el caso de la menopausia quirúrgica se consideró la edad en que ocurrió la histerectomía.

En Lima se eligió aleatoriamente el distrito de

Independencia como base de la muestra, y en Cerro de Pasco se eligió al distrito San Juan Pampa. Para el estudio se consideró el total de manzanas del distrito. Cada manzana fue considerada como un «reloj» y se numeraron las viviendas de cada manzana en el sentido de las agujas del reloj. Se seleccionaron luego todas las viviendas con número impar. En cada vivienda seleccionada se preguntó si había en ella mujeres entre 35 y 55 años. Si no había ninguna se continuaba con la siguiente vivienda; si hubiera habido más de dos mujeres elegibles, se seleccionó al azar a una de ellas. Se consideró como unidad muestral la vivienda; de esta manera se estudiaron todas las manzanas del distrito y todas las viviendas seleccionadas de cada manzana.

El cuestionario aplicado a las mujeres seleccionadas incluyó información sociocultural, socioeconómica, reproductiva y médica. Con los datos obtenidos en el cuestionario se construyó un índice socioeconómico que considera los siguientes parámetros: escolaridad en años de la mujer entrevistada; ocupación de la entrevistada; condición de propiedad de la vivienda; número de personas por habitación; tenencia de tuberías de agua en la vivienda; tenencia de red de desague en la vivienda. Para la asignación del puntaje a las características mencionadas, se siguió el procedimiento previamente validado (Gonzales, 1994).

La menopausia fue definida como el último período menstrual ocurrido al menos un año antes del estudio. Se denominó menopausia natural cuando esta ocurrió después de los 35 años; cuando la menopausia ocurrió antes de los 35 años se denominó menopausia prematura y constituye una patología. Se asumió como menopausia natural temprana cuando la menopausia ocurre entre los 35 y 46 años.

El diseño del estudio fue de corte transversal denominado «status quo», donde la variable dependiente fue dicotómica y respondió a la pregunta si la mujer continuaba menstruando o no.

### **3.- Duración de la Vida Reproductiva**

El tiempo de vida reproductiva fue obtenido de la diferencia entre la mediana de edad de menopausia y la mediana de edad de menarquia en Lima y Cerro de Pasco.

Se realizó un análisis de regresión logística, donde la variable dependiente era tener o no tener vida reproductiva de 32 años, valor obtenido de la mediana de vida reproductiva para la población estudiada. Las variables independientes incluidas en el análisis fueron la altitud, la edad de menopausia, la escolaridad, la duración

de la lactancia, la paridad, la edad al primer hijo, el intervalo entre nacimientos, el uso de anticonceptivos, el uso de anticonceptivos orales, el tiempo de uso de anticonceptivos orales, el uso de anticonceptivos inyectables, y el tiempo de uso de anticonceptivos inyectables. Los datos fueron presentados en término de razón de posibilidades (Odds Ratio) con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

La bondad del modelo se realizó mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow. Esta prueba es significativa cuando  $P > 0.05$ .

#### 4.- Intervalo entre nacimientos

El intervalo entre nacimientos fue obtenido de la mediana de los intervalos entre dos nacimientos de cada mujer; ésta mediana se consideró como el valor del intervalo entre nacimientos de una determinada mujer. En la muestra de cada lugar (Lima y Cerro de Pasco) se calculó la media de los intervalos entre nacimientos. La significancia estadística se determinó en base a la prueba t de Student. Mediante regresión logística y controlando las variables edad cronológica, uso de contraceptivos, tiempo de uso de contraceptivos, paridad, escolaridad y edad de menarquia, se analizó el efecto de la altitud. Igualmente se analizó los efectos de las interacciones: Altitud x Paridad y Altitud X Edad. La asociación de una variable independiente con la variable dependiente (intervalo entre nacimientos) se evaluó mediante el coeficiente de regresión  $\beta$ . Se consideró significativa la asociación cuando  $P < 0.05$ .

#### 5.- Paridad

En base a 467 datos de mujeres entre 35 y 55 años de Lima y Cerro de Pasco se analizaron las variables que explican la paridad en la muestra de estudio. Para ello se realizó un análisis de regresión múltiple. Se utilizó la variable dependiente paridad como variable continua y como variables independientes la altitud de residencia, la edad cronológica, la escolaridad, la edad de menarquia, la duración de la lactancia, el tiempo de uso de anticonceptivos, uso de anticonceptivos inyectables y tiempo de uso de anticonceptivos inyectables.

Igualmente se realizó un análisis de regresión logística, teniendo como variable dependiente el tener o no tener más de 4 hijos, manteniendo las mismas variables independientes que para el caso de la regresión múltiple. Los resultados se expresan como razón de posibilidades e intervalos de confianza. La bondad de ajuste se determinó mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow.

### ESTUDIOS ENDOCRINOLOGICOS

#### 1.- Pubertad: Estudios hormonales

Se estudiaron niñas entre 7 y 17 años nativas de Lima (150 m) y de Cerro de Pasco (4340 m). En Lima participaron en el estudio 198 niñas y en Cerro de Pasco 71 niñas. Las niñas eran estudiantes de colegios estatales y se encontraban en buen estado de salud al momento del estudio.

En cada una de ellas se tomó una muestra de sangre venosa en ayunas y se separó el suero, el cual fue congelado a -20°C hasta su procesamiento para las determinaciones hormonales que se hicieron por duplicado y procesando simultáneamente las muestras correspondientes a Lima y altura.

En los sueros se determinaron los niveles de Hormona Luteinizante (LH) y de Hormona Foliculo Estimulante (FSH).

#### 2.- Vida Adulta: Ciclo Menstrual. Estudios Hormonales a Nivel del Mar y en la Altura

Esta parte del estudio se realizó en 10 mujeres nativas y residentes de Lima (150 m) y en 10 mujeres nativas y residentes de Cerro de Pasco (4340 m). La media de la edad fue de 31.3 años en Lima y 28.5 años en Cerro de Pasco (P:NS).

Todas las mujeres se encontraban en buen estado de salud y todas ellas pertenecían a un estrato social bajo. Los criterios de inclusión fueron: tener ciclos menstruales regulares, ausencia de obesidad, no reportar pérdida o ganancia reciente de peso, con leve o moderada actividad física diaria; no reportar uso de métodos contraceptivos hormonales y que no estuvieron embarazadas o en lactancia dentro de los últimos 6 meses.

Cada paciente fue evaluada durante un ciclo. El estudio se inició en el segundo día del ciclo menstrual. En cada mujer se obtuvo una muestra diaria de sangre venosa. La ovulación fue confirmada por control ultrasonográfico empleando un transductor transvaginal (Ausonics, Australia). El diámetro folicular se ha calculado como la media de tres mediciones realizadas en dos planos. Los folículos fueron identificados como estructuras pequeñas libres de eco rodeadas por tejido ovárico de baja densidad. Los folículos en crecimiento fueron seguidos hasta que las estructuras libres de eco desaparecieron. La fase folicular fue definida como el período transcurrido entre el primer día de menstruación y el pico sérico de LH. La fase luteal fue definida como el período transcurrido desde el pico de LH y el

## VIDA REPRODUCTIVA EN LOS ANDES

día de inicio de la siguiente menstruación. La ovulación fue definida como la disminución del diámetro folicular en la ecografía en un 50% o más en un lapso de 24 horas.

### **3.- Embarazo: Patrón hormonal en la altura.**

Se estudiaron 80 mujeres nacidas y residentes de Lima (150 m) y 80 mujeres nacidas y residentes de Cerro de Pasco a 4340 m sobre el nivel del mar. Del total de mujeres en cada nivel de altitud, 20 fueron no gestantes, 20 fueron gestantes del primer trimestre, 20 gestantes del segundo trimestre y 20 gestantes del tercer trimestre. El tiempo de gestación fue pareado por nivel de altitud, de tal manera que no existió diferencia entre las mujeres de altura y de nivel del mar.

A cada una de las mujeres se les tomó una muestra de sangre venosa en condiciones de ayuno entre 8 y 10 am. Despues de centrifugar las muestras sanguíneas se separó el suero y se congeló hasta el momento en que se realizaron los ensayos hormonales.

En los sueros se determinaron los niveles de estradiol, progesterona y estriol libre por radioinmunoensayo utilizando kits comerciales (Diagnostic Product Co, California). El marcador radioactivo fue el I-125. Las muestras para cada hormona fueron analizadas en un mismo ensayo. Los datos fueron analizados para cada trimestre de gestación comparando la población de nivel del mar con la de altura mediante la prueba t de Student. La significación estadística se estableció a un nivel  $P<0.05$ .

### **4.- Post-parto: Estudios hormonales a nivel del mar y en la altura.**

El motivo de este estudio fue determinar si los niveles de prolactina, hormona luteinizante y hormona folículo estimulante séricos medidos durante los tres primeros meses del post-parto en mujeres que dieron lactancia materna exclusiva en la altura fueron diferentes con respecto a los observados a nivel del mar; igualmente se trató de determinar el porcentaje de mujeres que reinician sus menstruaciones en los primeros tres meses del período post-parto cuando se encuentran en lactancia materna exclusiva.

Para tal propósito se estudiaron 21 madres de Lima (150 m) y 17 de Cerro de Pasco (4340 m), que dieron lactancia materna exclusiva, todas ellas entre el primer y tercer mes del período post-parto. Las mujeres estudiadas no estuvieron recibiendo ningún método contraceptivo. Las mujeres fueron reclutadas cuando acudían al hospital para la vacunación de sus hijos, en los Hospitales Cayetano Heredia y Arzobispo Loayza en Lima y en el Hospital Daniel Alcides Carrión en

Cerro de Pasco, perteneciendo todas ellas a una clase social baja. A cada mujer se le tomó una muestra de sangre venosa en ayunas, entre las 8 y 10 am y después de 60-90 minutos de la última succión. El porcentaje de mujeres que reinició las menstruaciones fue comparado por nivel de altitud utilizando la prueba de diferencias de proporciones. La significación estadística se estableció cuando  $P<0.05$ .

### **5.- Perimenopausia: Niveles hormonales en la altura y nivel del mar.**

Se han estudiaron 53 mujeres en el estado perimenopáusico, 28 de Lima y 25 de Cerro de Pasco, y 58 post-menopáusicas, de los cuales 34 fueron de Lima y 24 de Cerro de Pasco. Las edades de las mujeres post-menopáusicas y perimenopáusicas fueron comparables con respecto al lugar de residencia.

A cada una de las mujeres se les tomó una muestra de sangre venosa en ayunas para las determinaciones de LH y FSH. Las mediciones fueron realizadas por radioinmunoensayo utilizando la técnica del segundo anticuerpo.

## ENSAYOS HORMONALES

Los niveles de LH y FSH en la pubertad fueron medidos en suero por duplicado utilizando el radioinmunoensayo. Los niveles de LH y FSH fueron medidos mediante la técnica de doble anticuerpo, donde el estándar de comparación fue la segunda preparación internacional de gonadotropina menopáusica humana (2nd. IRP-HMG). En ambos casos se utilizó como marcador radioactivo a la hormona marcada con  $^{125}\text{I}$ . Todas las muestras fueron procesadas en el mismo ensayo.

Los datos fueron expresados como media  $\pm$  ES para cada edad cronológica, tanto en Lima como en Cerro de Pasco.

Los niveles de LH, FSH, estradiol y progesterona durante el ciclo menstrual fueron medidos en suero por duplicado utilizando radioinmunoensayo. Los niveles de LH y FSH fueron medidos utilizando reactivos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud, y los niveles de estradiol y progesterona fueron medidos utilizando kits comerciales (Diagnostic Products Co, Los Angeles). En todos los casos se utilizó como marcador radioactivo a la hormona marcada con  $^{125}\text{I}$ . Todas las muestras fueron analizadas en el mismo ensayo.

Para el análisis, los datos fueron normalizados con respecto al día del pico de LH (día 0). Para cada ciclo, las muestras fueron ordenadas empezando el día 0, como el día del pico ovulatorio de LH y continuando

## G. F. Gonzales y Col.

después como día +1, +2 hasta el inicio de la siguiente menstruación, y antes del pico de LH como día -1, -2 hasta el inicio del período menstrual.

Todos los valores fueron expresados como medias  $\pm$  ES. El análisis estadístico utilizado fue el análisis de varianza, seguido de la prueba t de Student. Se consideró que una diferencia fue estadísticamente significativa cuando  $P < 0.05$ .

Los niveles de Prolactina, LH y FSH en el postparto fueron medidos en suero utilizando reactivos proporcionados por el Programa de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud. Las muestras fueron analizadas para cada hormona en un mismo ensayo. Los resultados fueron comparados por la prueba t de Student.

### **ANALISIS ESTADISTICO**

#### **Estudios de menarquia**

Los datos fueron analizados usando la versión 3.1 del Programa estadístico STATA. Se utilizó análisis de sobrevida con el método de tabla de vida, donde las variables independientes fueron el nivel socioeconómico, la composición étnica y el lugar de residencia. La significación estadística fue calculada para la hipótesis nula de igualdad de las curvas de distribución de edad de menarquia por la prueba de Wilcoxon cuando dos medianas fueron comparadas o por la prueba de logrank cuando fueron comparadas más de dos medianas.

Los datos fueron controlados por factores confusores también como para interacciones, ensayando seis posibles interacciones diferentes: edad y lugar de residencia; edad y nivel socioeconómico; edad y composición étnica; lugar de residencia y nivel socioeconómico; lugar de residencia y composición étnica; nivel socioeconómico y composición étnica. La edad, el nivel socioeconómico y la composición étnica fueron considerados como potenciales confusores cuando se analizó el efecto de la altura sobre la edad de menarquia. Cada potencial confusor fue analizado estadísticamente a través de algún cambio en el coeficiente de regresión para el nivel de altitud entre el modelo con el potencial confusor y un segundo modelo en ausencia de él. Las interacciones fueron analizadas a través de la prueba de tasa de probabilidad logarítmica. Una diferencia fue significativa cuando  $P$  fue menor de 0.05.

Se construyó un modelo donde la edad fue la única variable independiente y varios modelos para probar si las otras variables tuvieron influencia estadística significativa. La edad fue usada como una

variable continua. Se construyó el mejor modelo para predecir la probabilidad de presentar menarquia después de fijar cada modelo utilizando la prueba chi cuadrado de Hosmer-Lemeshow. El modelo de Hosmer-Lemeshow fue considerado adecuado cuando  $p > 0.05$ .

El Índice de Benn para cada edad fue analizado a través del análisis de varianza de dos vías. Las diferencias entre pares de medias fueron determinadas por la prueba de rangos múltiples. Los datos de edad de menarquia fueron analizados por el método de tabla de vida, donde el lugar de residencia y el Índice de Benn actuaron como variables independientes. La significación estadística para la edad de menarquia entre altura y nivel del mar fue calculada por la prueba de suma de rangos de Wilcoxon cuando se compararon dos medianas o por la prueba de logrank cuando se compararon más de dos medianas. Se utilizó igualmente regresión logística condicional fijando tanto la edad como el Índice de Benn. La interpretación de este análisis se hizo por diferencias logit entre regresiones de los modelos obtenidos para la altura y nivel del mar.

#### **Estudios de Menopausia**

En la menopausia se realizaron análisis univariado, bivariado y multivariado.

#### **Análisis Univariado**

Para cada estrato o nivel de las variables categóricas y dicotómicas se efectuó el análisis por separado considerando los dos grupos de mujeres: nativas de baja altitud y nativas de las grandes alturas. Se calculó la edad mediana de menopausia natural basado en los estimadores de Kaplan-Meier (1980) mediante análisis de sobrevida, utilizando el método de la tabla de vida de Cox. Se utilizó la prueba de log-rank para probar la hipótesis nula de igualdad entre más de dos curvas de sobrevida. Para ambas pruebas estadísticas se consideró como significativo un valor de  $p$  menor de 0.05.

#### **Análisis Bivariado**

Las variables continuas de tiempo fueron analizadas como covariables continuas en el análisis de covarianza mediante el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para observaciones censuradas. Se consideró el intervalo de confianza al 95% y el valor de  $p$  del coeficiente de regresión de cada covariable continua analizada, para evaluar la significación estadística.

#### **Análisis Multivariado**

Se realizó análisis multivariado utilizando el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox

## VIDA REPRODUCTIVA EN LOS ANDES

para observaciones censoras, tomando como variable dependiente la edad no censora y censora de las mujeres en estudio. Las variables categóricas fueron convertidas en variables *dummy* para el análisis de regresión bivariado y multivariado, tomando como categoría de referencia aquella que se conozca que afecte menos la edad de menopausia natural. Las covariables continuas que resultaron significativas en el análisis bivariado fueron incluidas como tales en el análisis multivariado. El modelo inicial incluyó todos los factores que en el análisis univariado y bivariado modificaron significativamente la edad de menopausia natural. Una prueba se consideró estadísticamente significativa para comparación de diferencias entre poblaciones o para asociaciones entre variables cuando el valor de *p* fue menor de 0.05.

### Vida Reproductiva, Intervalo entre nacimientos y Paridad

Para los estudios de duración de vida reproductiva, intervalo entre nacimientos y paridad se realizaron análisis multivariado: de regresión múltiple y de regresión logística. La significación fue establecida cuando el valor de *p* fue menor que 0.05.

### Estudios Hormonales

Para los estudios hormonales se analizaron los datos por la prueba *t* de Student o por análisis de varianza cuando se compararon más de dos medias. La significación estadística fue establecida cuando el valor de *p* fue menor de 0.05.

**Cuadro 1.-** Población de mujeres que habitan en zonas de altura en cada una de las regiones administrativas del Perú y variables socioeconómicas, reproductivas y de mortalidad.

Región	Población en Sierra	Edad la Relación Sexual	% madres adolescentes	TGF	Uso actual de contraceptivos modernos	Intervalo entre nacimientos meses	Lactancia materna exclusiva meses	Mortalidad neonatal X 1000	Mortalidad post-neonatal x1000
Loreto	0	16.9	22.4	5.5	21.3	30.2	2.6	34	55
San Martín	0	17.3	23.1	4.6	33.5	30.2	0.7	39	46
Ucayali	0	17.0	15.5	5.0	30.3	29.1	0.7	36	47
Lima	0.5	21.0	3.0	2.3	46.1	38.3	0.6	17	14
Grau	10	19.9	9.7	3.9	37.6	28.6	0.6	39	41
La Libertad	20.2	19.1	10.9	3.9	28.4	31.4	1.8	28	24
Nor-oriental	44.3	19.1	8.6	4.1	26.7	28.5	0.7	28	33
Libertadores	45.8	17.9	17.6	5.2	17.4	29.7	1.9	44	30
Chavín	45.9	18.4	9.3	4.2	28.6	32.3	0.6	23	35
A.A.	70.3	18.2	12.2	4.6	21.0	30.2	1.3	28	35
Cáceres									
Mariátegui	70.7	18.6	10.1	4.4	22.1	29.8	3.0	49	51
Arequipa	86.4	20.2	8.5	3.0	45.3	29.5	0.6	13	23
Inka	86.9	18.0	20.8	5.2	22.9	28.3	2.2	43	60

+ 0.01 (% población en la altura). Esto significa que mientras mayor fue la población que habita en la altura, mayor fue la TGF. El análisis entre el porcentaje de la población que habita en la altura y el intervalo entre nacimientos mostró un coeficiente de correlación inversamente proporcional ( $r = -0.57$ ;  $p < 0.05$ ), donde la ecuación de regresión fue: Intervalo Entre Nacimientos (meses) =  $33.29 - 0.055$  (% población en la altura). Esto significa que mientras fue mayor la población de una Región administrativa que habita en la altura, menor fue el intervalo entre los nacimientos en dicha Región administrativa.

Existió igualmente una relación inversamente proporcional entre la población que vive en la altura y la edad de inicio de la actividad sexual ( $r = -0.519$ ;  $P < 0.05$ ), donde la ecuación de regresión es  $Y =$

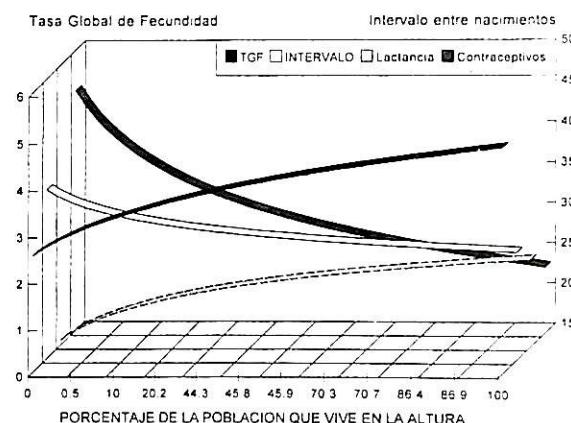


Figura 1.- Regresión entre el porcentaje de población que vive en la altura en el Perú, y la Tasa Global de Fecundidad, el intervalo entre nacimientos, la duración de la lactancia materna, y el porcentaje que usa anticonceptivos modernos.

$19.88 - 0.017 X$ . Existió una correlación directamente proporcional entre el porcentaje de población que vive en la altura y el porcentaje de madres adolescentes ( $r = 0.52$ ;  $P < 0.05$ ), donde la ecuación de regresión es  $Y = 6.98 + 0.085 X$ ; así, mientras mayor fue el porcentaje de la población de una Región administrativa que vive en la altura, mayor fue el porcentaje de madres adolescentes en dicha Región. Hubo una correlación lineal directa entre tiempo de lactancia materna exclusiva y el porcentaje de la población que habita en la altura ( $r = 0.40$ ;  $p < 0.05$ .  $Y = 0.79 + 0.01 X$ ). Esto significa, que en la altura fue mayor la duración de la lactancia materna exclusiva.

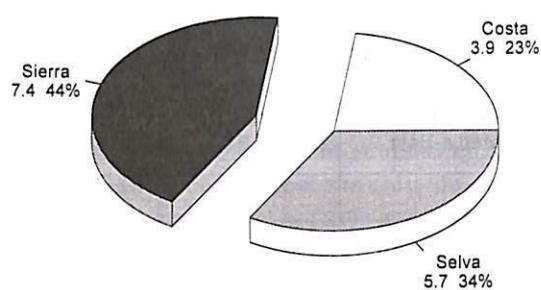
En la Figura 1, se presentan las curvas de regresión obtenida al asociar el porcentaje de la población que vive en la altura con la Tasa Global de Fecundidad (TGF), el intervalo entre nacimientos (IEN), la duración de la lactancia materna y el porcentaje de población que usa anticonceptivos modernos. A medida que se incrementó el porcentaje de la población que vive en la altura, mayor fue la TGF, mayor la duración de la lactancia materna, y menor el IEN y el porcentaje de la población que usaba anticonceptivos modernos.

Analizando directamente a las mujeres que viven en la altura (sierra) se encuentra que en estas poblaciones predomina el bajo nivel de escolaridad, un inicio temprano de actividad sexual pero más tardío que en la selva; un porcentaje de embarazos en la adolescencia mayor que en la costa, pero inferior en 50% que en la selva (Cuadro 2). La diferencia entre la TGF deseada y observada es de 0.6 en Lima, 1.3 en el resto de la costa, 2.2 en la selva, y 2.6 hijos por mujer en la sierra; ésto es en la altura se observa la más alta TGF no deseada. La abstinencia sexual a los 6 meses post-parto es mayor en la sierra que en Lima (Figura 2).

Cuadro 2. Variables sociodemográficas, reproductivas y de salud en las mujeres de las regiones naturales del Perú

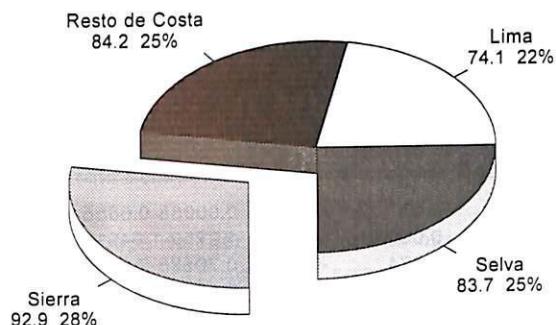
Variable	LIMA	COSTA	SIERRA	SELVA
Educación				
analfabeta	0.9	4.6	12.6	6.7
Primaria	12.5	29.6	39.9	43.2
Edad 1a R. Sexual	21.2	19.4	18.5	17.4
% madres adolescentes	3.1	8.3	11.7	21.6
TGF observado	2.1	3.3	4.9	5.1
TGF deseado	1.5	2.0	2.3	2.9
Abstinencia 6 m post-parto	2.9	3.9	7.4	5.7
Espacio intergenésico meses	39.9	31.6	29.2	29.4
Anticonceptivos modernos	47.4	37.0	20.1	25.6
Anticonceptivos tradicionales	25.2	25.2	29.4	22.7
Duración lactancia exclusiva meses	0.5	0.6	2.1	1.9
Frecuencia lactada >6/24 h	74.1	84.2	92.9	83.7
Mortalidad neonatal x1000	18.0	27.0	39.0	30.0
Mortalidad Post-neonatal x1000	12.0	29.0	42.0	45.0

## VIDA REPRODUCTIVA EN LOS ANDES



**Figura 2.-** Abstinencia sexual a los 6 meses del parto en la costa, sierra y selva del Perú (Endes, 1991-2)

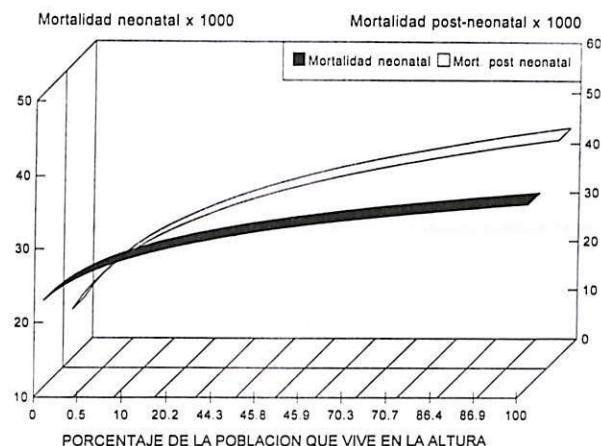
La frecuencia de lactadas >6 veces en 24 horas es mayor en la sierra que en el resto del país (Figura 3).



**Figura 3.-** Frecuencia de lactadas mayor de 6 veces al día en la costa, sierra y selva del Perú. (Endes 1991-1992).

La mortalidad neonatal es mayor en la sierra que en la costa o en la selva, en tanto que la mortalidad post-neonatal es más alta en la sierra y selva del Perú. Comparativamente, la mortalidad post-neonatal es

igualmente más alta en el resto de la costa que en Lima. Esta diferencia entre ambas poblaciones es más alta que la observada para la mortalidad neonatal (Figura 4).



**Figura 4.-** Mortalidad neonatal y mortalidad post-neonatal en relación al porcentaje de la población que vive en la altura (Endes 1991-1992)

## ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS

### ESTUDIOS DE MENARQUIA

La media de la edad de menarquia fue 12.81 ( $\pm 1.13$  DS) años en Lima y 14.07 ( $\pm 1.24$ ) años en Cerro de Pasco ( $p=0.0000$ ). La edad de menarquia fue similar en niñas con composición Quechua e Hispana ( $P>0.05$ ); sin embargo, la mediana de edad de menarquia fue menor a nivel del mar que en la altura independiente de la composición étnica (Cuadro 3).

**Cuadro 3.-** Mediana de la edad de menarquia en niñas de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m)

Composición Etnica	Edad de Menarquia Lima		Edad de Menarquia C. Pasco	
	Mediana	95% IC	Mediana	95% IC
Quechua Hispano	13.08 13.00	12.82-13.33 12.76-13.23	14.42* 14.25*	14.18-14.65 14.04-14.45

p: NS en medianas de las edades de menarquia entre diferentes composiciones étnicas en Lima y Cerro de Pasco. \* $p<0.01$  con respecto a los datos obtenidos en Lima. IC: Intervalo de confianza.

En el análisis de regresión logística, la edad cronológica fue la única variable confusa que fue capaz de cambiar el coeficiente de regresión logística estimada y que se obtuvo después de analizar la regresión entre la variable dependiente (tener o no tener menstruaciones) con las variables independientes (altitud, edad, clase social, y composición étnica) (Cuadro 4).

No se observaron evidencias de interacciones, pero el modelo mejora cuando se incorpora la interacción edad X lugar de residencia a la ecuación (Chi cuadrado de Hosmer-Lemeshow: 5.08;  $P>\chi^2=0.74$ ). Los resultados de la regresión logística para los diferentes modelos que predicen la probabilidad de tener menstruaciones en término de razón de posibilidades (Odds ratio, OR) se encuentran

Cuadro 4.-Coeficientes de regresión logística estimada por nivel de altitud entre diferentes modelos para evaluar variables confusoras.

Modelo	Constante	Altitud	Edad	Clase baja vs Clase Media-Baja	Clase muy baja vs Clase Media-Baja	Composición Etnica
1	1.769	-0.985				
2	-5.429	-1.613*	0.573			
3	1.314	-0.941		0.386 0.559		
4	1.694	-0.982			0.178	

\* -1.613 representa más del 20% de cambio con respecto a -0.985 y debe ser considerado como un cambio significativo del coeficiente  $\beta$  de altitud producido por la incorporación de la variable edad, que es el criterio para definir estadísticamente una variable como variable confusa.

Cuadro 5.- Razón de posibilidades (OR) de los factores que predicen la probabilidad de tener menarquia basado en el mejor modelo de regresión logística.

Variable	Razón de Probabilidades (OR)	P	95% CI
Altitud	0.02	0.03	0.00058-0.6855
Edad	1.54	0.0005	1.2259-1.94915
Bajo nivel socioeconómico	1.22	0.474	0.70525-2.120319
Muy Bajo nivel socioeconómico	1.23	0.482	0.6863267-2.219364
Composición étnica	1.20	0.217	0.895154-1.627288
Edad X altitud	1.20	0.186	0.913725-1.59069

Chi cuadrado de Hosmer-Lemeshow= 5.08. p>chi<sup>2</sup>= 0.749

en la Cuadro 5. El mejor modelo fue aquel en que la interacción edad X altitud fue incorporada a la ecuación. La altitud y la edad fueron las únicas variables asociadas a la menarquia (Cuadro 5; Figura 5). La altitud fue la

que mejor predice la probabilidad de tener una menarquia a edad más tardía (Odds ratio: 0.02), después de controlar los efectos independientes de la edad cronológica.

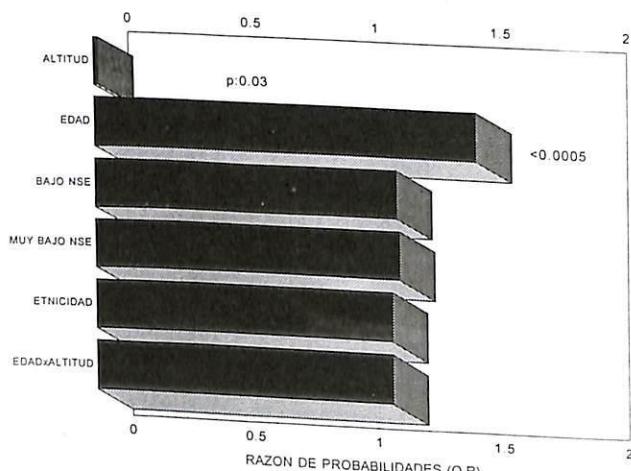


Figura 5.- Razón de probabilidades para tener menarquia en niñas de Lima y Cerro de Pasco.  
NSE: Nivel socioeconómico

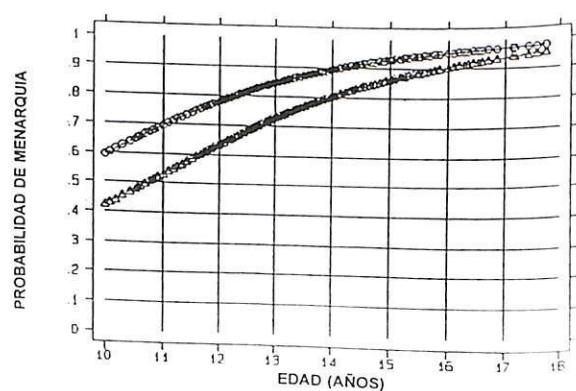


Figura 6.- Probabilidad de tener menarquia en niñas de Lima (L) y Cerro de Pasco (P) para un Índice de Masa Corporal (IMC) fijo de  $18.71 \text{ kg/m}^{2.15}$  ( $P<0.0001$ ) obtenido después de realizar la regresión logística condicional para edad y ajustado para IMC. Modelo para Cerro de Pasco:  $Y = -17.72 + 0.43 (\text{Edad}) + 0.70 (18.71)$ . Modelo para Lima:  $Y = -11.88 + 0.44 (\text{Edad}) + 0.41 (18.71)$ .

## VIDA REPRODUCTIVA EN LOS ANDES

### Indice de Masa Corporal (Indice de Benn, IB), Edad Cronológica y Edad de Menarquia

Seleccionando un IB de 18.71 como una constante para crear modelos de regresión en niñas que tienen menstruaciones como una función de la edad cronológica, se construyó la curva presentada en la Figura 6. La mediana de la edad de menarquia fue más temprana a nivel del mar que en la altura, cuando el IB se mantuvo constante.

### Efecto de la altura después de controlar la edad sobre el Indice de Masa Corporal (Indice de Benn) en la menarquia.

El IB fue tratado como una variable continua, y analizado como variable independiente, controlando la edad cronológica (variable confusa). Como se muestra en la Figura 7, la probabilidad de tener menstruaciones aumenta conforme el IB aumenta tanto en niñas de Lima como de Cerro de Pasco.

Después de fijar la edad cronológica en 13.08 años en Lima y 14.5 años en Cerro de Pasco, el Indice de Benn requerido para que el 50% de la población tenga menarquia fue mayor en la altura que a nivel del mar.

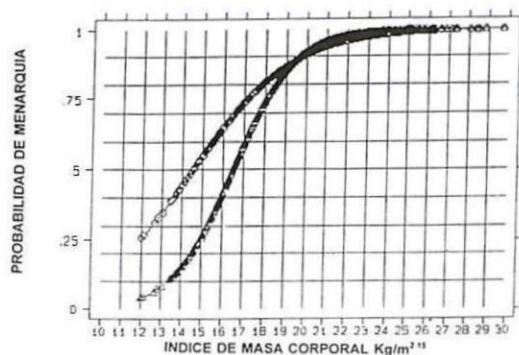


Figura 7.- Probabilidad de tener menarquia en niñas de Lima (o) y Cerro de Pasco (A) para una edad cronológica fija de 13.08 años en Lima y 14.33 años en Cerro de Pasco. P<0.0001) obtenido después de realizar la regresión logística condicional para el Índice de Masa Corporal (IMC) y ajustado por edad.  
Modelo para Cerro de Pasco:  $Y = -17.72 + 0.43(13.08) + 0.70(\text{IMC})$   
Modelo para Lima:  $Y = -11.88 + 0.44(14.33) + 0.41(\text{IMC})$ .

### Edad de menarquia en relación a la talla y peso corporal

El análisis de regresión logística muestra en Lima que el peso corporal ( $\text{Odds Ratio} \pm \text{error standard}: 1.23 \pm 0.03, p<0.001$ ) y la talla ( $\text{OR}: 1.09 \pm 0.03; p<0.005$ ) estuvieron significativamente relacionados con la

probabilidad de tener menstruaciones, mientras que en Cerro de Pasco (4340 m), el peso corporal ( $\text{OR}: 1.34 \pm 0.03; p<0.001$ ) pero no la talla ( $\text{OR}: 0.99 \pm 0.02; P: \text{NS}$ ) estuvieron significativamente relacionados a la probabilidad de tener menstruaciones. Seleccionando una talla de 152.5 cm como constante para construir curvas de regresión en niñas que tienen menstruaciones, se observa que las niñas de Cerro de Pasco necesitan de mayor peso corporal para llegar a la menarquia (Figura 8).

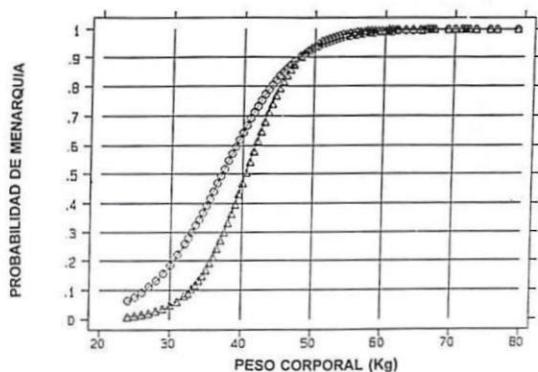


Figura 8.- Probabilidad de tener menarquia en niñas de Lima (o) y Cerro de Pasco (A) para una estatura fija de 152.5 cm\* ( $P<0.0001$ ) obtenido después de realizar la regresión logística condicional para el peso corporal y ajustado para la talla.\*152.5 cm es la mediana de la talla para niñas de Lima.  
Modelo para Cerro de Pasco:  $Y = -10.30 + 0.29(\text{peso}) - 0.01(\text{talla})$ .  
Modelo para Lima:  $Y = -20.39 + 0.21(\text{peso}) + 0.08(\text{talla})$ .

## ESTUDIOS EN LA MENOPAUSIA

La mediana de edad de menopausia en Cerro de Pasco fue de 46.14 años y en Lima de 47.1 años ( $P: 0.0005$ ). En el análisis univariado, la altura, la escolaridad, la edad de menarquia y el intervalo entre nacimientos estuvieron asociados a la edad de menopausia (Cuadro 6). La historia previa de uso de contraceptivos no estuvo asociada a la edad de menopausia (Figura 9).

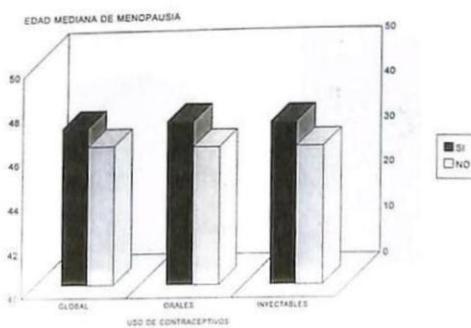


Figura 9.- Edad mediana de menopausia de acuerdo al uso de contraceptivos. P: NS entre usuarias y no usuarias de contraceptivos.

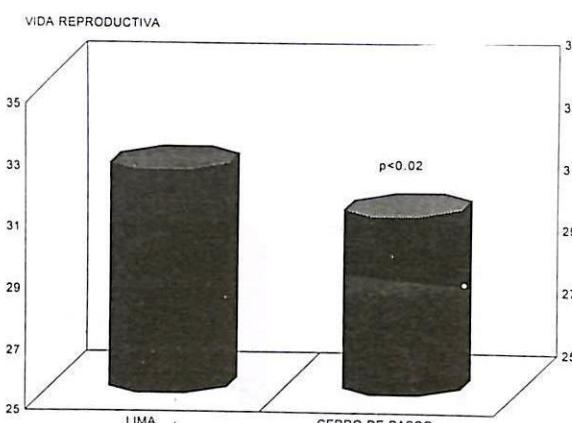
**CUADRO 6.** Distribuciones y diferencias en la edad de menopausia por factores conductuales seleccionados.

Factor	N	Mediana	chi <sup>2</sup>	p
Lugar de Residencia				
Nivel del mar	253	47.10	12.10	0.0005
Altura	216	46.14		
Estado Civil				
Casada	376	46.58	0.47	0.49
Soltera	84	46.12		
Educación				
Sin educación	36	46.42	10.14	0.01
Primaria	157	47.02		
Secundaria	207	46.37		
Post-secundaria	68	45.09		
Estado Socioeconómico				
Muy bajo	101	46.44	1.32	NS
Bajo	191	46.47		
Medio	165	46.67		
Edad de menarquia (años)				
<11	16	43.75	17.64	0.0034
11-12	52	45.58		
12-13	84	46.02		
13-14	97	47.68		
14-16	159	47.02		
>16	53	47.06		
Número de embarazos				
< 4	176	46.39	0.04	NS
≥ 4	283	46.66		
Edad al primer hijo				
≥ 20	255	46.39	0.11	NS
< 20	195	46.92		
Intervalo entre nacimientos				
≥ 36	228	47.14	4.71	0.03
< 36	194	46.12		
Duración de la lactancia materna (meses)				
≥ 12	239	46.39	1.17	NS
< 12	197	46.92		

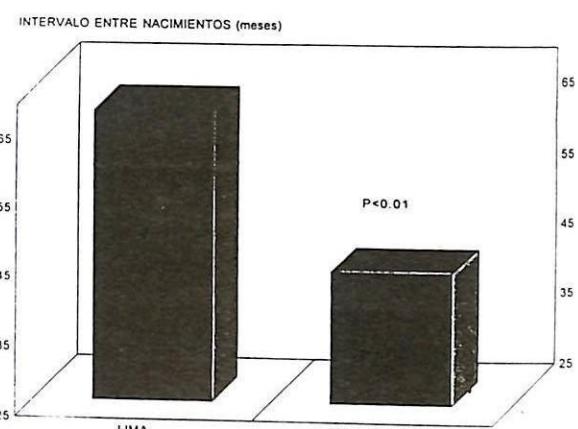
NS: No significativo

Con el objeto de evitar el efecto confusor de las variables sociodemográficas que son diferenciales entre

Lima y Cerro de Pasco se realizó un análisis de regresión de riesgos proporcional el de cox. Los



**Figura 10.-** Duración de la vida reproductiva en Lima y Cerro de Pasco.



**Figura 11.-** Intervalo entre nacimientos en mujeres de 35 a 55 años en Lima y Cerro de Pasco.

## VIDA REPRODUCTIVA EN LOS ANDES

**CUADRO 7.** Resultados del análisis multivariado de regresión de riesgos proporcionales (hazard ratio) para la probabilidad de menopausia como una función de variables seleccionadas, tomando la variable menopausia como dependiente del tiempo.

Variable Independiente	Hazard Ratio	E.E	Z	p>[Z]	95% IC
Edad Cronológica	0.89	0.02	-4.32	0.000	0.85-0.94
Altitud	1.95	0.42	3.06	0.002	1.27-2.99
Educación	1.01	0.04	0.39	0.7	0.94-1.09
ESE1	1.06	0.38	0.15	0.88	0.52-2.13
ESE2	0.98	0.27	-0.06	0.95	0.57-1.69
Edad de menarquia	0.86	0.05	-2.57	0.01	0.77-0.96
Edad al primer hijo	1.00	0.03	0.05	0.96	0.95-1.06
Paridad	0.92	0.04	-1.73	0.08	0.85-1.01
Intervalo entre nacimientos	1.00	0.005	-0.54	0.59	0.99-1.01
Duración de la lactancia	1.01	0.01	1.11	0.26	0.99-1.04
Uso previo de contraceptivos orales	1.61	0.39	1.96	0.05	1.00-2.58
Uso previo de contraceptivos inyectables	1.33	0.30	1.26	0.21	0.85-2.08

Regresión de Cox: número de observaciones: 252 Chi<sup>2</sup>=37.54; P:0.0002; R<sup>2</sup>=0.032

EE: Error Estandar; IC: Intervalo de Confianza.

ESE1: Nivel socioeconómico muy bajo vs nivel medio.

ESE2: Nivel socioeconómico bajo vs nivel medio.

resultados se muestran en la Cuadro 7; en ella se puede apreciar que la edad cronológica, la altitud de residencia, la edad de menarquia y el uso previo de contraceptivos orales estuvieron significativamente asociados a la edad de menopausia. La altura adelanta la menopausia, en tanto que la mayor edad de menarquia y el uso de anticonceptivos orales retarda la menopausia. La edad cronológica es un factor confusor, pues si la muestra de estudio está conformada por una población de mayor edad, la edad de menopausia fue mayor.

### DURACION DE LA VIDA REPRODUCTIVA

La duración de la vida reproductiva fue de 30.80 ± 4.93 (media ± DS) años en Cerro de Pasco y de 32.32 ± 4.08 años en Lima (P<0.02), tal como puede observarse en la Figura 10.

La duración de la vida reproductiva fue menor si la altitud de residencia fue mayor, y fue mayor si la edad de menopausia fue más tardía (Cuadro 8). El chi cuadrado de Hosmer-Lemeshow es de 6.31 con P: 0.613, que fue altamente significativa.

**Tabla 8.** Resultados del Análisis de regresión logística para la probabilidad de la duración de la vida reproductiva como una función de variables seleccionadas.

Variable Independiente	Razón de Posibilidades	EE	Z	p>[Z]	95% IC
Altitud	6.60	6.37	1.96	0.05	1.00-43.71
Edad de menopausia	0.34	0.06	-5.72	0.00	0.24- 0.49
Escolaridad	1.01	0.08	0.13	NS	0.86- 1.19
Duración de lactancia	0.94	0.05	-1.19	NS	0.84- 1.04
Paridad	1.25	0.20	1.38	NS	0.91- 1.71
Edad al primer hijo	1.19	0.12	1.82	NS	0.99- 1.44
Intervalo entre nacimientos	1.00	0.02	0.41	NS	0.97- 1.04
Uso de anticonceptivos	1.26	1.17	0.25	NS	0.20- 7.80
Uso de anticonceptivos orales	4.50	5.23	1.29	NS	0.46-44.01
Tiempo de uso de AC orales	1.16	0.43	0.40	NS	0.56- 2.42
Uso de AC inyectables	2.42	3.04	0.71	NS	0.21-28.30
Tiempo de uso de AC inyectables	1.08	0.49	0.16	NS	0.44- 2.65

Regresión logística. Número de observaciones: 197.

R<sup>2</sup>: 0.62; P:0.0000. EE: error standar.

Chi cuadrado de Hosmer Lemeshow: 6.31; P>chi<sup>2</sup>: 0.613 (Modelo altamente significativo)

Número de Observaciones: 413. R<sup>2</sup>=0.14 P:0.0000.  $\beta$ : Coeficiente de Regresión  $\beta$ . ES: error standar.

### INTERVALO ENTRE NACIMIENTOS

El intervalo entre nacimientos en mujeres que aún están en vida reproductiva fue significativamente menor en la altura que a nivel del mar (Figura 11).

Igual se observó al analizar el intervalo entre nacimientos en mujeres al término de su vida reproductiva (Cuadro 9). En el análisis multivariado, la altitud y la mayor paridad estuvieron asociados a un menor intervalo entre nacimientos. En relación a la

**Tabla 9.-** Análisis multivariado de la probabilidad de tener un menor intervalo entre nacimientos según variables geográficas, sociodemográficas, y de vida reproductiva.

Variable	$\beta \pm ES$	P
Altura	-6.55 ± 2.55	0.01
Edad cronológica	0.29 ± 0.20	0.14
Edad de menarquia	0.40 ± 0.62	0.52
Edad al primer hijo	-0.50 ± 0.31	0.11
Duración de la lactancia materna	0.02 ± 0.16	0.92
Uso de anticonceptivos	1.56 ± 2.33	0.50
Paridad	-2.90 ± 0.55	0.00
Escolaridad	0.19 ± 0.42	0.65
Nivel socioeconómico bajo	-3.18 ± 4.01	0.43
Nivel socioeconómico muy bajo	-2.15 ± 3.05	0.48
Constante	47.5 ± 4.55	0.001

Número de Observaciones: 413. R<sup>2</sup>=0.14 P:0.0000.  $\beta$ : Coeficiente de Regresión  $\beta$ . ES: error standar.

altura, se demuestra que controlando diferentes variables como la edad de menarquia, el uso de contraceptivos, la edad al primer hijo, la escolaridad, el nivel socioeconómico, y la duración de la lactancia materna, las mujeres en la altura tuvieron menor

intervalo entre el nacimiento de un hijo y otro. La interacción Altitud x paridad fue también significativa (P:0.000), magnificándose el efecto de la altura sobre el intervalo entre nacimientos (Cuadro 10). La interacción Altitud x Edad no fue predictor significativo del intervalo entre nacimientos.

**Cuadro 10.-** Análisis multivariado de la probabilidad de tener un menor intervalo entre nacimientos según algunas variables altitudinales, sociodemográficas y de vida reproductiva e interacción altitud X paridad.

Variable	$\beta \pm ES$	P
Altura	-26.70 ± 5.33	0.000
Edad cronológica	0.11 ± 0.19	0.537
Edad de menarquia	0.62 ± 0.60	0.300
Edad al primer hijo	-0.50 ± 0.30	0.097
Duración de la lactancia materna	0.02 ± 0.16	0.909
Uso de anticonceptivos	1.50 ± 2.25	0.505
Paridad	-5.66 ± 0.84	0.000
Nivel socioeconómico bajo	-4.13 ± 3.02	0.171
Nivel socioeconómico muy bajo	-2.74 ± 2.52	0.277
Interacción Altitud X Paridad	4.15 ± 0.97	0.000
Constante	47.54 ± 14.55	0.000

Número de Observaciones: 413. R<sup>2</sup>=0.18; P:0.0000  
 $\beta$ : Coeficiente de Regresión  $\beta$ . ES: error standar.

### PARIDAD

Los datos en el Cuadro 11 muestran las variables independientes que están asociadas a la paridad. Las mujeres en la altura tuvieron una mayor paridad, después de controlar las otras variables independientes; la edad cronológica estuvo

directamente relacionada con la paridad. La escolaridad por el contrario estuvo inversamente correlacionada con la paridad.

En el Cuadro 12 se presenta la regresión logística para la probabilidad de tener más de cuatro hijos. La probabilidad de tener más de 4 hijos aumentó en la altura y disminuyó si la escolaridad fue mayor

## VIDA REPRODUCTIVA EN LOS ANDES

Cuadro 11.- Análisis de regresión lineal múltiple entre paridad y variables seleccionadas

Variable	Coeficiente de regresión	Error Estandar	P>[t]
Altitud	1.67	0.23	0.000
Edad cronológica	0.06	0.02	0.000
Escolaridad	-0.21	0.03	0.000
Menarquia	0.04	0.06	NS
Duración de lactancia	0.001	0.02	NS
Tiempo de uso de AC orales	0.18	0.11	NS
Uso de AC inyectables	-0.35	0.31	NS
Tiempo de uso de AC inyectables	-0.007	0.03	NS
Constante	1.91	1.29	NS

AC; Anticonceptivos. N: 467. R<sup>2</sup>: 0.32; P:0.0000.

Cuadro 12.- Análisis de regresión logística entre paridad y variables seleccionadas

Variable	Razón de Probabilidades	EE	P
Altitud	2.82	0.73	0.000
Edad cronológica	1.02	0.02	NS
Escolaridad	0.83	0.03	0.000
Menarquia	1.03	0.07	NS
Duración de lactancia	0.99	0.02	NS
Tiempo de uso de AC orales	1.03	0.12	NS
Uso de AC inyectables	0.66	0.22	NS
Tiempo de uso de AC inyectables	1.01	0.03	NS

AC: Anticonceptivos. N: 467. R<sup>2</sup>: 0.14; P:0.000. Prueba de Hosmer-Lemeshow: 9.87. P:0.2746 (Significativa).

### ESTUDIOS ENDOCRINOLOGICOS

#### PUBERTAD

La Hormona Folículo Estimulante (FSH) se incrementó más tempranamente a nivel del mar que en la altura. A los 7 años en Lima, los niveles de FSH fueron de 5.25 mUI/ml, en tanto que este valor se observa en Cerro de Pasco a los 11 años de edad (4.06 mUI/ml). A partir de los 15 años, la diferencia en los niveles séricos de FSH por efecto de la altitud, desaparece (Figura 12).

La Hormona Luteinizante (LH) se incrementó gradualmente en Lima y Cerro de Pasco, manteniendo una misma magnitud de incremento. Las curvas de LH sérica con la edad cronológica fueron similares a nivel del mar y la altura (Figura 13).

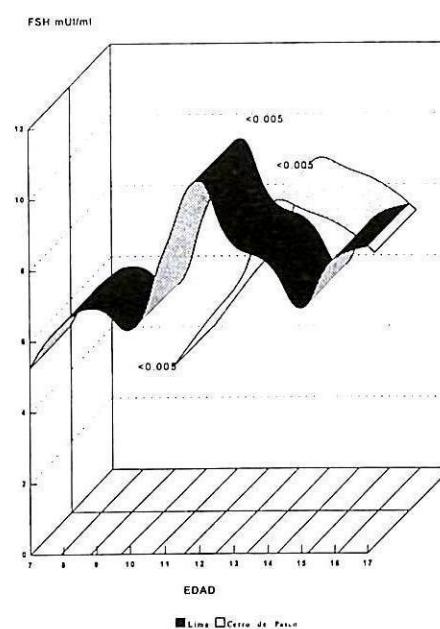


Figura 12.- Niveles de Hormona Folículo Estimulante (FSH) en suero de niñas de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m).

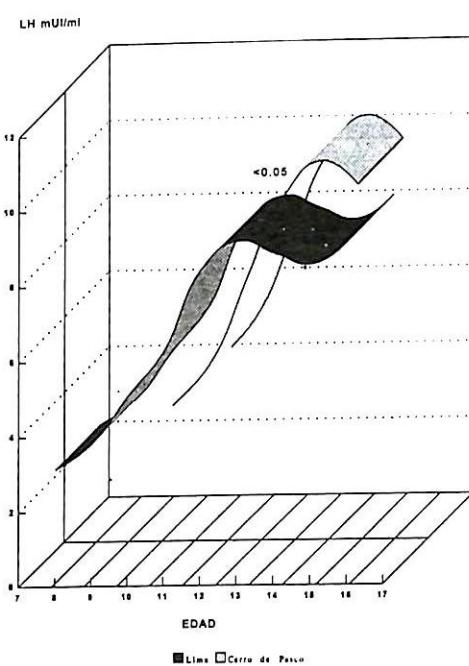


Figura 13.- Niveles de Hormona Luteinizante (LH) en suero de niñas de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m).

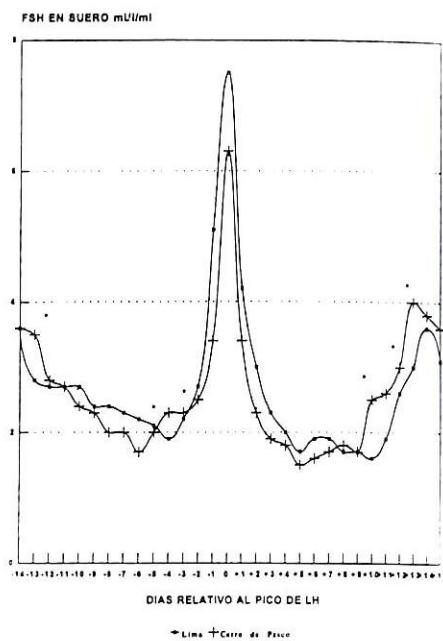


Figura 14.- Niveles de FSH durante el ciclo menstrual en mujeres de nivel de mar y de la altura.

\* $p<0.05$  entre nivel del mar y la altura.

## CICLO MENSTRUAL EN LA MUJER ADULTA

La duración media de la fase folicular fue  $13.2 \pm 1.4$  (media  $\pm$  SD) días a nivel del mar y  $14.3 \pm 0.8$  días en la altura ( $P<0.05$ ). La duración de la fase lútea fue mayor en la altura ( $14.7 \pm 1.3$  días) que a nivel del mar ( $13.2 \pm 1.0$  días) ( $P<0.05$ ). El diámetro del folículo pre-ovulatorio fue significativamente menor ( $P<0.001$ ) en la altura ( $18.2 \pm 0.7$ ; media  $\pm$  DS mm) que a nivel del mar ( $20.8 \pm 2.3$  mm). De manera similar, la ovulación ocurrió muy cerca del pico de LH en la altura ( $0.7 \pm 0.7$ ; media  $\pm$  DS días) que a nivel del mar ( $2.1 \pm 0.9$  días). El endometrio al momento de la ovulación tenía un grosor de 9.8 mm a nivel del mar y 9.2 mm en la altura sin significación estadística (P:NS).

### Fase Folicular

Se observaron diferencias en el perfil de gonadotropinas a través del ciclo menstrual de mujeres de nivel del mar y de la altura. A nivel del mar, los niveles séricos de FSH declinaron día a día a partir del día -14 hasta el día -4, posteriormente se incrementaron hasta llegar a un pico el día 0. En la altura, la disminución en los niveles de FSH en suero empezó el día -12, y al día -13, los niveles séricos de FSH fueron mayores en la altura que a nivel del mar ( $P<0.05$ ) (Figura 14). El valor mínimo de FSH se observó el día -6 ( $1.7 \pm 0.06$  mUI/ml; media  $\pm$  ES) en la altura, un valor por debajo al observado a nivel del mar ( $2.2 \pm 0.22$  mUI/ml; P<0.05). El valor mínimo a nivel del mar fue observado el día -4 ( $1.9 \pm 0.15$  mUI/ml) y la recuperación de

los niveles de FSH en suero empezó el día -5 en la altura, y el día -3 a nivel del mar.

A nivel del mar, los niveles de LH se mantuvieron casi constantes durante la fase folicular temprana, mientras que en la altura hubo una significativa disminución del día -14 al día -7 (Figura 15). Los picos de LH y FSH séricos fueron similares en mujeres de nivel del mar y de la altura.

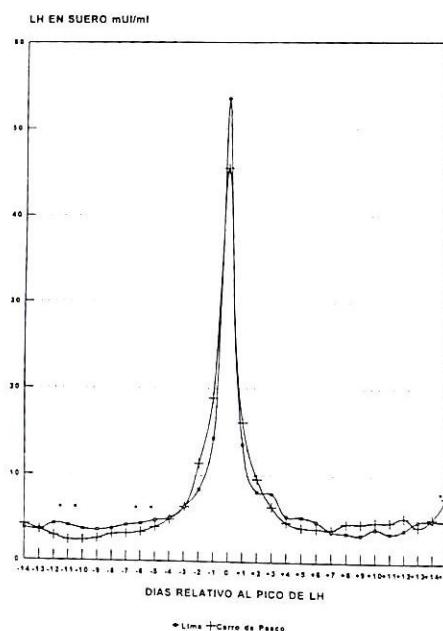
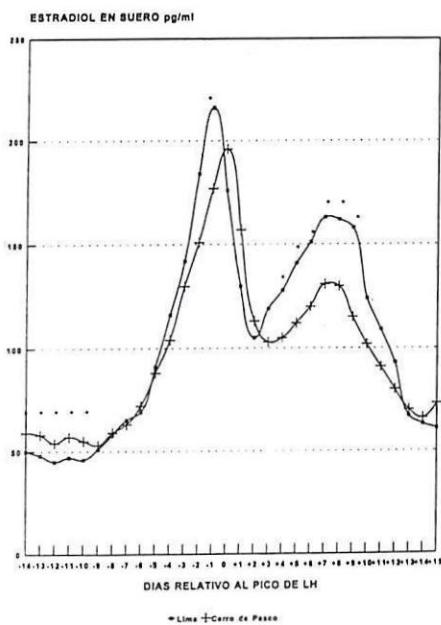


Figura 15.- Niveles de LH durante el ciclo menstrual en mujeres adultas de nivel de mar y de la altura.

\* $p<0.05$  entre nivel del mar y la altura.

## VIDA REPRODUCTIVA EN LOS ANDES

Durante la fase folicular temprana, los niveles de estradiol séricos fueron significativamente mayores en la altura que a nivel del mar (Figura 16). Durante la fase folicular tardía, la producción de estradiol sérico fue mayor a nivel del mar que en la altura. Del día -5 al día -1, el estradiol sérico se incrementó 137.3% a nivel del mar y 101% en la altura ( $Z=2.50$ ;  $P<0.05$ ) (Figura 16).



**Figura 16.-** Niveles de estradiol sérico durante el ciclo menstrual en mujeres adultas de nivel del mar y de la altura. \* $p<0.05$  entre nivel del mar y la altura.

### Ovulación

El intervalo entre el día del pico de LH sérico y el día de la ovulación, determinado por la medición ecográfica folicular, fue significativamente mayor a nivel del mar que en la altura (Cuadro 13). Los niveles de LH y estradiol sérico al momento de la ovulación fueron significativamente mayores en la altura que a nivel del mar (Figura 18). En mujeres de nivel del mar, al momento de la ovulación, los niveles de estradiol sérico disminuyeron a 55.1% del pico, pero en mujeres de la altura permanecieron en niveles altos (80% del pico) ( $Z=2.27$ ;  $P<0.05$ ).

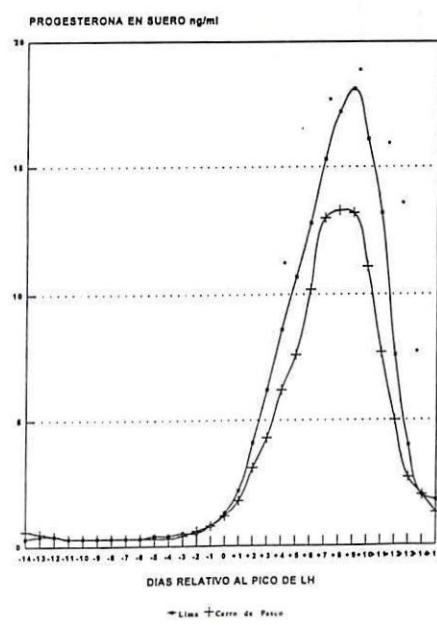
**Cuadro 13.** Día de la ovulación post pico de LH en suero de mujeres adultas de nivel del mar y de la altura.

Lugar	Días post pico de LH	LH en la ovulación mUI/ml	FSH en la ovulación mUI/ml	E <sub>2</sub> en la ovulación pg/ml	P en la ovulación ng/ml
Lima	2.1±0.29	8.1±1.30	3.0±0.35	105± 6.1	4.1±1.1
C. Pasco	0.7±0.20*	16.1±3.36*	3.4±0.50	157±13.3*	1.8±0.2*

Datos son medias ± ES. \* $P<0.01$  con respecto a los valores en Lima.

E<sub>2</sub> = estradiol; P:progesterona.

El pico de estradiol sérico se observó el día -1 a nivel del mar ( $216\pm12.5$  pg/ml; media ±ES) y el día 0 en la altura ( $196\pm7.6$  pg/ml) (Figura 16). Los niveles de progesterona sérica fueron similares a nivel del mar y la altura durante la fase folicular (Figura 17).



**Figura 17.-** Niveles de progesterona sérica durante el ciclo menstrual en mujeres adultas de nivel del mar y de la altura.  
\* $p<0.05$  entre nivel del mar y la altura.

### Fase Lútea

Durante la fase lútea temprana, los niveles de LH declinaron en la misma magnitud a nivel del mar y en la altura. Durante la fase lutea tardía, los niveles de LH llegaron a mayores valores en la altura que a nivel del mar ( $P<0.05$ ).

Los niveles de FSH en la fase lútea tardía en la mujer de la altura fueron mayores que los de la mujer de nivel del mar ( $P<0.05$ ). El pico de estradiol sérico se observó el día +7, pero fue significativamente mayor a nivel del mar que en la altura (Figura 16). Entre los

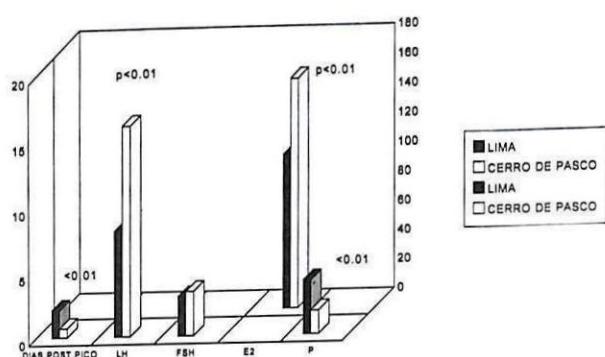


Figura 18.- Días post pico de LH y niveles hormonales durante la ovulación en Lima y Cerro de Pasco.

días +12 a +15 se observó una significativa disminución en los niveles de estradiol sérico en mujeres de nivel del mar ( $P<0.05$ ) pero no en aquellas de la altura ( $P>0.05$ ).

Los niveles de progesterona sérica fueron significativamente mayores a nivel del mar que en la altura en los días +5, +8, +9, +10, +11, +12. No se observaron diferencias en los niveles de progesterona

sérica al momento de la menstruación, en mujeres de nivel del mar y de la altura (Figura 17). El pico de progesterona sérica se observó a nivel del mar (18.1 ng/ml), en el día +9 post pico de LH sérico (+7 post-ovulación), y en la altura (13.3 ng/ml), en el día +8 post pico de LH sérico (+7 post-ovulación);  $p<0.01$ .

## GESTACION

El estradiol sérico se incrementó significativamente durante la gestación tanto a nivel del mar como en la altura a partir del primer trimestre de embarazo, llegando a obtener valores máximos al cabo del tercer trimestre. Del primer al tercer trimestre, el estradiol sérico se elevó a nivel del mar en un 298%, mientras que en la altura el incremento fue significativamente mayor (2031%).

Los niveles de estradiol sérico fueron significativamente más bajos en la altura que a nivel del mar durante el primer trimestre del embarazo. Posteriormente, los niveles de estradiol sérico fueron similares en la altura y nivel del mar (Cuadro 14).

Cuadro 14.- Niveles de estradiol sérico (pg/ml) en mujeres gestantes y no gestantes de nivel del mar y de la altura.

Grupo	Lima	Cerro de Pasco
No gestante	103.1 ± 11.4	102.3 ± 23.1
Primer Trimestre	8,707.9 ± 1931.0	1629.2 ± 443.5*
Segundo Trimestre	16,370.0 ± 2150.4	16,436.4 ± 2235.1
Tercer Trimestre	25,951.0 ± 2206.0	33,088.4 ± 4356.8

Los datos son promedios ± DS.\* $P<0.01$  con respecto a los valores en Lima.

Los niveles de estriol libre igualmente se incrementaron del segundo al tercer trimestre tanto en Lima como en Cerro de Pasco. En Lima, el incremento

fue del 200% mientras que en Cerro de Pasco fue de 278%. Los niveles de estriol sérico libre fue mayor en

Cuadro 15.- Niveles de estriol libre (pg/ml) en mujeres gestantes de nivel del mar y de la altura.

Grupo	Lima	Cerro de Pasco
Segundo Trimestre	17.18 ± 5.42	17.65 ± 2.82
Tercer Trimestre	34.50 ± 4.13	49.10 ± 4.88*

Los datos son promedios ± DS. \* $P<0.05$  entre altitudes.

Cerro de Pasco que en Lima, en el terce trimestre de embarazo (Cuadro 15).

Los niveles de progesterona se incrementaron significativamente desde el primer al tercer trimestre de gestación tanto a nivel del mar como en la altura. En Lima se incrementó 321% y en Cerro de Pasco 491%.

Comparativamente no se observaron diferencias en los niveles de progesterona por trimestre entre las mujeres de nivel del mar y de la altura (Cuadro 16). En la Figura 20 se encuentran las curvas de regresión para los niveles de progesterona en suero de gestantes de Lima y Cerro de Pasco.

## VIDA REPRODUCTIVA EN LOS ANDES

**Cuadro 16.-** Niveles de progesterona (ng/ml) en mujeres gestantes de nivel del mar y de la altura.

Grupo	Lima	Cerro de Pasco
Primer Trimestre	34.02 ± 9.68	32.60 ± 9.70
Segundo Trimestre	105.15 ± 16.37	76.30 ± 8.60
Tercer Trimestre	109.19 ± 14.96	160.15 ± 21.09

Los datos son promedios ± DS. P:NS entre diferentes altitudes.

### POST-PARTO Y LACTANCIA MATERNA.

Durante los tres primeros meses después del parto y en lactancia materna exclusiva se observó que los niveles de prolactina en suero de las madres nativas de la altura fueron significativamente menores que en las de nivel del mar. Los niveles de LH y FSH fueron similares (Cuadro 17). El análisis individual de los niveles de LH sérico reveló que la concentración de LH en

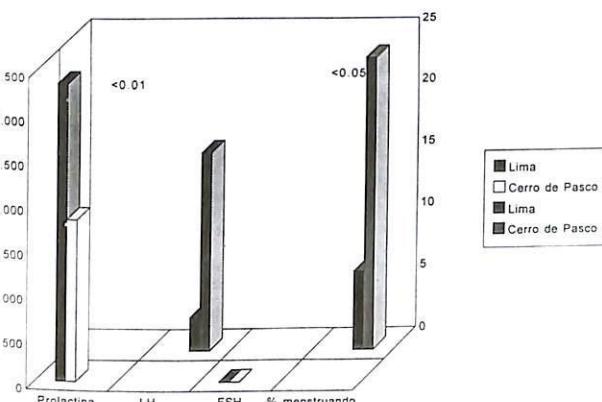
suero de las mujeres de altura variaron de no detectable a 150 mU/ml, en tanto que a nivel del mar osciló de no detectable a 42 mU/ml. En la altura, el 15.4% de las mujeres superaron los 90 mU/ml de LH en tanto que lo mismo no se observa en ninguna mujer de nivel del mar. Las mujeres que en la altura presentaran niveles altos de LH sérico mostraron niveles normales de FSH en suero.

**Cuadro 17.-** Niveles de prolactina, LH y FSH séricos en mujeres durante los tres meses del post-parto que dan lactancia materna exclusiva

Variable	Lima	Cerro de Pasco
Prolactina sérica (mU/l)	3346 ± 314	1813 ± 372*
LH (mU/ml)	2.67 ± 1.86	15.83 ± 9.78
FSH (mU/ml)	3.07 ± 0.64	2.86 ± 0.55

Los valores son promedios ± DS. \*P<0.01 con respecto a los valores en Lima.

La tasa de reinicio de las menstruaciones durante los tres primeros meses posteriores al parto fue significativamente más alta en la altura que a nivel del mar (Figura 19).



**Figura 19.-** Niveles hormonales durante la lactancia materna exclusiva y porcentaje de mujeres que reinician las menstruaciones dentro de los tres meses del post-parto.

### PERIMENOPAUSIA Y POST-MENOPAUSIA.

Los niveles de LH y FSH fueron significativamente mayores en la post-menopausia que en la perimenopausia. Igualmente la relación LH/FSH fue mayor en la menopausia que en la perimenopausia (Cuadro 18).

Los niveles de LH y FSH fueron mayores en Cerro de Pasco que en Lima tanto en la perimenopausia (Figura 20) como en la menopausia (Cuadro 18). Estos fueron valores fueron más altos en la altura, a pesar de que la edad cronológica de los grupos estudiados fueron similares.

La relación LH/FSH en la perimenopausia fue significativamente menor en la altura ( $P<0.01$ ), como consecuencia de la mayor elevación de la hormona folículo estimulante (FSH) en la altura.

La relación LH/FSH en la post-menopausia fue similar en Lima y Cerro de Pasco (P:NS), como consecuencia de una similar magnitud de incremento de la LH y FSH en la altura y nivel del mar.

Cuadro 18. Niveles de LH y FSH en mujeres perimenopáusicas y menopáusicas de Lima y Cerro de Pasco.

	Lima		Cerro de Pasco	
	Perimenopausia	Menopausia	Perimenopausia	Menopausia
Edad (años)	42.1 ± 0.5	53.0 ± 0.90	43.9 ± 0.70	51.8 ± 1.0*
LH mU/ml	18.5 ± 2.2	104.4 ± 7.00*	42.6 ± 7.9a	150.4 ± 8.6*a
FSH mU/ml	32.2 ± 3.5	135.3 ± 7.60*	86.4 ± 12.5a	195.0 ± 8.2*a
LH/FSH	0.6 ± 0.04	0.8 ± 0.02	0.5 ± 0.04a	0.8 ± 0.02*
n	28	34	25	24

Los datos son promedios ± ES. La edad está referida en años. LH y FSH están referidos en mU/ml. \*P<0.01 entre perimenopáusicas y menopáusicas. aP<0.01 entre Cerro de Pasco y Lima.

## DISCUSION

### ESTUDIOS DEMOGRAFICOS

#### TASA GLOBAL DE FECUNDIDAD

Los datos de la Encuesta Nacional de Demografía y Población (INEI, 1992) demuestran que la Tasa Global de Fecundidad (TGF) es más alta en la altura, a pesar de que la duración de la lactancia materna es de mayor duración y la incidencia de abstinencia a los 6 meses del post-parto es mayor en la altura. Esto confirma resultados previos (Gonzales y col, 1993), y resulta contributorio en señalar que la TGF se incrementa en función del porcentaje de población que habita en la altura. Igualmente se demuestra que el intervalo entre nacimientos es menor conforme se incrementa el porcentaje de población que habita en la altura. Esta última variable puede ser debido a la menor prevalencia de uso de métodos contraceptivos; sin embargo, el intervalo entre nacimientos persiste siendo menor en la altura después de controlar por uso de métodos anticonceptivos, en el análisis multivariado. Esto quiere decir, que así las mujeres no usen métodos anticonceptivos, en la altura y a nivel del mar, el intervalo entre nacimientos será menor en la altura. El menor intervalo entre nacimientos tampoco es debido a una mayor actividad sexual en la altura. Como se observa en la Cuadro 2, la abstinencia sexual a los 6 meses del post-parto es mayor en la altura que a nivel del mar; igualmente, la actividad sexual durante las últimas cuatro semanas de la encuesta ENDES fue del 70.5% en la altura y de 73% en Lima (INEI, 1992; Gonzales, 1995).

La mayor TGF en cualquier población está en relación a la duración de la vida reproductiva, al inicio de la actividad sexual, a la duración de la lactancia materna, al uso de contraceptivos y a la frecuencia

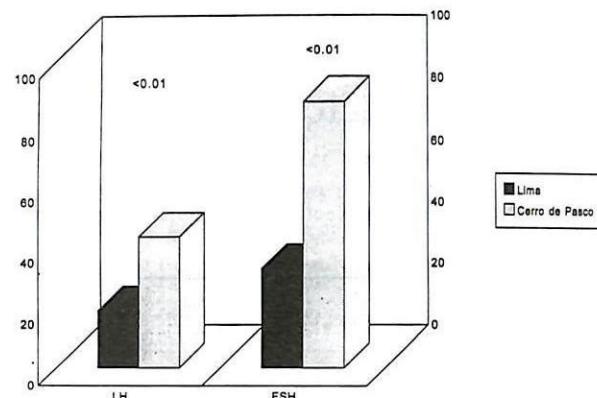


Figura 20.- Niveles de LH y FSH en la perimenopausia en Lima y Cerro de Pasco.

sexual. En nuestro estudio se observa que las variables que aumentan el riesgo de alta TGF como una mayor longitud de vida reproductiva, una mayor frecuencia de actividad sexual y una menor duración de la lactancia materna no se observan en la altura. Si bien el inicio de la actividad sexual es 11 meses más temprano en la altura que en la costa, ésto no explica completamente la diferencia de 1.6 en la TGF. Estudios previos han demostrado que controlando la edad de inicio de la actividad sexual, la tasa de fertilidad es más alta en la altura que a nivel del mar (Salaverry y Gonzales, 1994).

La duración de la vida reproductiva está dada por la edad de menarquia que determina el inicio de la vida reproductiva y la edad de menopausia que determina el fin de dicho período.

La valoración de la Tasa Global de Fecundidad (TGF) está basada en el número de hijos que una mujer tendría durante su vida reproductiva, definida ésta entre 15 y 49 años (Campbell, 1986). Por lo tanto, la TGF es el número de hijos que tendría una mujer a lo largo de 34 años de vida reproductiva. Previamente se ha

## VIDA REPRODUCTIVA EN LOS ANDES

demostrado que la paridad en Cerro de Pasco al término de la vida reproductiva es de 8.6 hijos por mujer (Gonzales, 1993) valor superior al referido en la Encuesta de Población (1992), por lo que los datos que se presentan en los análisis demográficos de las Encuestas de Fecundidad estarían subestimando la verdadera TGF en la altura. Esto es relevante sobretodo cuando se pretende desarrollar o establecer programas o políticas de planificación familiar en las poblaciones de altura. En conclusión la TGF en la altura sería mayor que la mencionada. El análisis multivariado demuestra que la paridad es mayor en la altura después de controlar diversas variables socioculturales y sociodemográficas. Considerando que la actividad sexual no es mayor en la altura que a nivel del mar, se postula que la fertilidad está incrementada en la altura como un efecto de la baja presión parcial de oxígeno.

### TASA DE MORTALIDAD

La tasa de mortalidad neonatal es más alta en la altura que en la selva o costa del Perú, en tanto que la tasa de mortalidad post-neonatal es mayor en la selva. Esto nos sugiere a pensar que la altura tendría una notable influencia sobre el recién nacido aumentando el riesgo de muerte. La mayor tasa de mortalidad post-neonatal en la selva podría ser debido más a factores sociodemográficos y culturales que a alguna influencia ambiental. En estudios realizados a nivel del mar y en la altura, cuando se controlan los factores socioeconómicos, se demuestra la persistencia de una mayor tasa de mortalidad infantil (Edmiston y Andes, 1981) que parece deberse a un efecto propio de la altura.

### ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS

#### ESTUDIOS DE MENARQUIA

##### **Altitud, Composición Etnica y Nivel Socioeconómico.**

La edad de menarquia es un indicador biológico importante. Desde el punto de vista demográfico, porque determina el inicio de la vida reproductiva (Danker-Hopfe y Malina, 1992). La edad de menarquia está también relacionada al cancer de mama, cuya incidencia disminuye cuando aumenta la edad en que ocurre la menarquia (Hsieh y col., 1990). La edad de menarquia varía por factores genéticos y ambientales (Frisancho, 1977; Frisancho et al., 1980; Bogin and MacVean, 1982; Roche, 1979). Un ejemplo del efecto de factores ambientales es aquel que se produce por vivir en zonas de altura, como las que se encuentran en los Andes del Perú (Frisancho, 1993; Villena, 1994;

Winslow, 1993). Los Andes peruanos están localizados cerca del Ecuador permitiendo un ambiente, en términos de temperatura y de presión barométrica, accesible para la vida en las grandes alturas (West, 1993). Esto permite que cerca de 8 millones de personas puedan vivir en alturas por encima de 2000 m (INEI, 1993), y tener preservada la capacidad de reproducirse en los Andes peruanos.

En el presente estudio, utilizando el método del *status quo*, se ha demostrado que la mediana de la edad de menarquia es más tardía en la altura que a nivel del mar, y que esta diferencia se observa independiente de la composición étnica o del nivel socioeconómico. En efecto, las niñas de la misma composición étnica (quechua o hispana) y del mismo nivel socioeconómico, tienen una edad de menarquia más temprana si viven a nivel del mar que si viven en la altura. Este resultado es consistente con un hallazgo previo utilizando el método del recuerdo (Gonzales y Ortiz, 1994). Considerando que no hay diferencias entre mestizos con predominancia hispana y quechua, se sugiere que los factores ambientales son más importantes que los genéticos. Valenzuela y col. (1990) correlacionaron la edad de menarquia con marcadores genéticos tales como los grupos sanguíneos ABO, Rh, MN, Kg, las haptoglobinas, la esterasa D y fosfoglucomutasa en Santiago, Chile, no encontrando asociación significativa entre estos marcadores y la edad de menarquia.

Es de interés el hallazgo de que la mediana de edad de menarquia en niñas de Lima, obtenida a través del método del *status quo*, fue similar al obtenido en el mismo lugar con el método del recuerdo, 13.08 y 13.11 años, respectivamente (Gonzales y Ortiz, 1994), y que la media de la edad recordada de menarquia en Cerro de Pasco (14.6 años) fue también similar a la obtenida en el presente estudio con el método del *status quo* (14.33 años). Esto sugiere que en la población peruana, la menarquia es un evento que es recordado con precisión por las mujeres.

Es bien conocido que el nivel socioeconómico es un factor que influye sobre la edad de menarquia (World Health Organization, 1986; Rimpela y Rimpela, 1993). Las niñas de clase alta generalmente inician sus menstruaciones a edades más tempranas que las niñas de bajo nivel socioeconómico. El presente estudio no mostró diferencias en la edad de menarquia cuando se comparan diversos niveles socioeconómicos. Esto es debido a que nuestra muestra no incluyó niñas de clase alta, sino más bien que siendo todas de clase baja se trató de sub-estratificar en estrato bajo en medio-bajo, bajo y muy bajo, no encontrándose diferencias en la edad de menarquia entre estos sub-estratos. Después de controlar por nivel socioeconómico se mantuvo en la altura una edad más tardía de presentación de la

menarquia. Esto ha sido también observado en La Paz, Bolivia en muestras de clase social alta (Greksa, 1990).

La Organización Mundial de la Salud (1986) implementó un estudio multicéntrico sobre la edad de menarquia en seis países seleccionados y que representan diferentes grupos raciales, étnicos, y geográficos. Las medianas de las edades de menarquia fueron como sigue: Hong Kong (12 años 9 meses); Ginebra, Suiza (13 años 1 mes); Zafed, Israel y Estocolmo, Suecia (13 años, 3 meses); Ciudad de Colombo, Sri Lanka (13 años, 6 meses); Ile-Ife, Nigeria (13 años, 9 meses); y Peradeniya rural, Sri Lanka (14 años, 5 meses). Los resultados de Lima, Perú, muestran una mediana de edad de menarquia de 13 años, 1 mes, similar al observado en Ginebra, mientras que la edad de menarquia de 14 años, 3 meses en Cerro de Pasco fue similar a la población rural de Peradeniya. Por lo tanto la altura, puede contribuir en retardar la presentación de la edad de menarquia en la misma magnitud que lo hace la vida en un ambiente rural.

Las medianas de las edades de menarquia durante 1983 utilizando el método del *status quo* fue de 12 años 6 meses en Lima, y 13 años, 6 meses en Cerro de Pasco (Gonzales, 1994a), edades menores que las observadas en el presente estudio. En las sociedades desarrolladas, la edad de menarquia ha mostrado un patrón secular a adelantarse la edad en que se presenta la menarquia (Adadevoh y col., 1989; Wellens y col., 1990); lo mismo ha ocurrido en el Perú para el peso y la talla, que secularmente se han incrementado en las poblaciones residentes a nivel del mar (Gonzales, 1994b) y en la altura (Gonzales y col., 1984) para el periodo de 1928 a 1982. El hecho que las edades de menarquia son más tardías de 1983 a 1993 puede sugerir que la calidad de vida en el Perú ha disminuido durante dicho período, la cual a su vez ha influido en la edad de menarquia. Un patrón similar al observado en el Perú ha sido reportado en las niñas rurales de Polonia, en que después de una rápida aceleración de la edad de menarquia entre 1967 y 1977, se observa un retardo en la edad de menarquia de 1977 a 1987, reflejando la severa crisis económica y social en Polonia (Laska-Mierzejewska, 1995). No obstante, la magnitud de la diferencia entre las edades de menarquia de las niñas de Lima y Cerro de Pasco fue de un año tanto en 1983 como en 1993 indicando que la altitud puede afectar la edad de menarquia en una manera diferente de aquella que está relacionada a las condiciones de vida.

#### Altitud e Índice de Masa Corporal

Vivir en un ambiente de hipoxia crónica puede reflejar una situación donde la demanda energética es mayor que si se viviera a nivel del mar. El crecimiento

y desarrollo que incluyen a la maduración sexual son también situaciones en que se requiere una mayor demanda energética. Si estas mayores necesidades energéticas no son satisfechas en dicho período, es probable que el crecimiento se detenga y se retrasde la maduración sexual. Esto puede explicar la baja estatura (Gonzales y col., 1982) y la tardía presentación de la menarquia (Gonzales y Ortiz, 1994) observado en las mujeres de los Andes peruanos cuando se las compara con su contrapartida a nivel del mar.

En el presente estudio se ha demostrado que el Índice de Benn (IB), un marcador de la masa corporal y definido como el peso/talla<sup>2/5</sup> fue menor en las niñas de 10 a 16 años de Cerro de Pasco (4340 m), pero posteriormente desaparece la diferencia resultando en valores de IB en Cerro de Pasco similares a aquellos observados a nivel del mar. El IB es una medida del balance neto entre la ingesta y el gasto de energía (Katz y col., 1985) y nuestros resultados pueden sugerir que las necesidades energéticas a 4340 m de altura pueden ser mayores durante el período de crecimiento y desarrollo. El bajo Índice de Masa Corporal que se observa en el presente estudio no ha sido observado a todas las edades ni a todas las altitudes. Por ejemplo, los recién nacidos de La Paz, Bolivia tienen más grasa que los de nivel del mar (Ballew y Haas, 1986), mientras que los niños de 7-12 años de edad de Cusco, Perú a 3400 m de altura tuvieron un Índice de Masa Corporal similar que a nivel del mar (Gonzales y col., 1994). Como el Índice de Benn (IB) fue menor en las niñas de altura que a nivel del mar, es posible que la tardía edad de presentación de la menarquia en la altura se deba a un menor IB. Sin embargo nuestros datos no apoyan dicha hipótesis. En efecto, después de controlar por el factor socioeconómico, y comparando niñas de similar IB y edad cronológica, la mediana de edad de menarquia sigue siendo más tardía en la altura. Esto sugiere que la nutrición no es el factor principal que explique la tardía presentación de la menarquia en la altura. Peñaloza (1971) demostró que la edad de menarquia era más tardía en la altura que a nivel del mar, a pesar de un similar estado nutricional. De acuerdo a nuestros datos, si el IB fuera el único requisito para llegar a la menarquia, la edad teórica de la menarquia debería ocurrir por debajo de los 10 años en Lima, y cerca de los 11 años en Cerro de Pasco, lo cual no ocurre en la realidad puesto que la mediana de edad de menarquia fue de 13 años en Lima y 14 años en Cerro de Pasco. Esto nos sugiere que la edad cronológica o un factor presente durante la etapa de desarrollo es también necesario, aparte de la masa corporal, para determinar el inicio de la menarquia. Recientemente, Gonzales y Villena (1996) han demostrado que no existe una antropometría crítica para la menarquia, lo cual corrobora nuestra suposición.

## VIDA REPRODUCTIVA EN LOS ANDES

El análisis de regresión logística condicional, después de controlar la estatura, nos muestra que el peso corporal durante la menarquia en la altura fue mayor que a nivel del mar. Estos datos sugieren que los requerimientos energéticos para el crecimiento y desarrollo son mayores en la altura que a nivel del mar.

### ESTUDIOS DE MENOPAUSIA

El presente estudio ha demostrado que la edad mediana de la menopausia natural en mujeres que viven a nivel del mar en el Perú es de 47.1 años. Este valor es significativamente más bajo que el reportado en países desarrollados (McKinlay, Brambilla, Posner, 1992; Greendale y col, 1995; Luoto, Kaprio, Uutela, 1994). Diferencias socioeconómicas (MacMahon y Worcester, 1966) y diferencias étnicas (Walter y col, 1984) podrían explicar estas diferencias. La edad de la menopausia natural en países desarrollados es de cerca de 51 años, y este valor no se ha modificado a través del tiempo, de acuerdo a algunos reportes (Gray, 1976; WHO, 1981). Los estudios sobre menopausia en países en vías de desarrollo son escasos, aunque algunos de ellos refieren que la menopausia se presenta a una edad más temprana que en los países desarrollados. Por ejemplo, la edad de la menopausia natural en Pakistán (Wasti y col. 1993), y en Chile (Blumel y col. 1988) fue de 47 años. MacMahon y Worcester (1966) reportaron que las mujeres que residen en áreas urbanas tienen una edad de menopausia más tardía que las que residen en áreas rurales. La diferencia podría estar dada por diferencias en el nivel socioeconómico que se observa entre estas poblaciones. Stanford y col (1987) mostraron que las mujeres con menores ingresos presentaron una menopausia más temprana, en los Estados Unidos de Norte América.

El hallazgo de que la mediana de edad de menopausia en los países en vías de desarrollo como el nuestro es de 47 años es importante porque puede modificar el concepto de menopausia natural temprana, que es aquella que se presenta a una edad menor de 47 años (Coulam, Adamson y Annegers, 1980), lo cual no podría ser utilizado en poblaciones como la nuestra.

Nuestros datos también demuestran que la edad en que ocurre la menopausia natural es menor en la altura que a nivel del mar. Esto es confirmatorio de un efecto de la altitud, ya que las muestras estudiadas a nivel del mar y en la altura fueron comparables en diversos aspectos, tanto en el diseño como en el análisis, de tal manera que la única variable a analizar, la altitud, era preponderante para producir una aceleración en la presentación de la menopausia. En efecto, en ambos lugares de estudio, las muestras procedieron de áreas urbanas, y de capitales de provincia, y las variables

sociodemográficas fueron controladas en el análisis. La más temprana edad de menopausia en poblaciones de altura ha sido descrito en la literatura científica internacional, por otros autores utilizando el método del recuerdo (Flint, 1974; Beall, 1983). El presente estudio es contributorio en el sentido de que se ha intentado examinar los efectos independientes de variables sociodemográficas, fisiológicas y farmacológicas sobre la edad de la menopausia natural en mujeres que viven en la altura, utilizando para ello, las Tablas de Vida y el análisis multivariado.

El análisis univariado muestra que la altitud, la educación, la edad de la menarquia, y el intervalo entre nacimientos estuvieron significativamente asociados con la edad de menopausia. Sin embargo, cuando los datos fueron analizados por el análisis multivariado, solamente la altitud, la edad de menarquia, y el antecedente de uso de métodos contraceptivos orales estuvieron asociados con la edad en que se presenta la menopausia. Los datos dan evidencia de que las mujeres que viven en la altura pueden experimentar una aceleración en la presentación de la menopausia, aunque los mecanismos precisos para que ello ocurra no se conocen con precisión. El efecto de la altura se ha observado en forma independiente a otras variables, lo cual podría ser debido a un efecto de la hipoxia. El hábito de fumar, otra situación que produce hipoxia (Abel, 1980) ha sido también relacionado con una temprana presentación de la menopausia (Ginsburg, 1991; Lindquist y Bengtson, 1979; Berta y col, 1991). El efecto de la altura no es permanente, tal como ha sido demostrado previamente por Villena (1996) y Padilla y col (1996), quienes reportan que la migración de la mujer nativa de altura hacia nivel del mar retorna la edad de menopausia, a un valor similar a lo observado en poblaciones de nivel del mar (Villena, 1996).

La relación entre el uso de contraceptivos orales y un retardo en la edad de menopausia observada en el presente estudio no ha sido confirmado en estudios previos utilizando una metodología similar (Stanford y col, 1987). Esto debido a que es probable que en los países industrializados, la edad en que se presenta la menopausia ha llegado a un máximo nivel de expresión, de tal manera que resulta difícil que exista alguna variable que pueda retardar más la edad de menopausia.

El hecho de que la edad en que ocurre la menarquia y el uso previo de contraceptivos orales retarde la aparición de la menopausia sugiere que la ausencia de estimulación gonadotrópica, como sucede antes de la menarquia y por retroalimentación negativa cuando se administra estrógenos y progestágenos exógenos, puede disminuir el número de folículos

reclutados, aumentando por lo tanto la reserva de folículos primordiales.

La presentación más temprana de la menopausia en la altura puede deberse a unos mayores niveles de FSH observados en la fase lútea tardía y en la fase folicular temprana (Fig. 14), y en la perimenopausia (Coyotupa y col. 1987), lo que aumentaría el número de folículos reclutados por ciclo. Esto apunta a modificar el concepto actual de que el inicio del crecimiento folicular es independiente de la estimulación con FSH. Se sabe que la velocidad con que ocurre la atresia folicular determina el inicio de la menopausia (Richardson, Senikas y Nelson, 1987). La disminución de reserva folicular se acelera dramáticamente durante la última década de vida menstrual y constituye la causa inmediata de la transición entre la perimenopausia y la menopausia (Richardson, Senikas y Nelson, 1987). Justamente en esta fase se incrementan los niveles de FSH en suero, lo que refuerza nuestra hipótesis; sin embargo, ello amerita mayores estudios.

#### VIDA REPRODUCTIVA

La duración de la vida reproductiva es significativamente menor en la altura. Esto es basado en la edad de menarquia más tardía en la altura y la presentación de la menopausia a una edad más temprana. Esto debería condicionar una menor probabilidad de tener hijos en la altura, si se aúna a ello la mayor duración de la lactancia materna exclusiva; sin embargo los resultados de las Encuestas Demográficas (INEI, 1992), y el presente estudio, demuestran lo contrario.

#### INTERVALO ENTRE NACIMIENTOS

Esta es la primera demostración de que el intervalo entre nacimientos, después de controlar una serie de variables, como la edad de menarquia, la educación, el uso de métodos contraceptivos, la lactancia entre otros, es menor en la altura. Con este resultado se demuestra que la altura aumenta la eficiencia reproductiva, en circunstancias donde la actividad sexual no es mayor en la altura que a nivel del mar (INEI, 1992). La mayor eficiencia reproductiva en la altura ha sido postulado previamente por nosotros cuando se evaluó el intervalo entre la primera actividad coital y el nacimiento del primer hijo en madres adolescentes. En este caso, el intervalo se hace menor conforme se incrementa la altitud de residencia (Salaverry, Lam y Gonzales, 1993).

#### PARIDAD

La paridad de una mujer es determinada por

factores socioculturales, socioeconómico y conductuales. Existe una serie de reportes que refieren que los factores ambientales, sobretodo cuando se exponen agudamente pueden afectar adversamente en la fertilidad. Esto ocurre cuando humanos y animales son expuestos agudamente a la altura (de la Calancha, 1639; Monge y San Martín, 1942; Gonzales, 1980); sin embargo el presente es el primer estudio que demuestra que el factor ambiental, específicamente la vida en las grandes alturas aumenta la paridad como un efecto de la altura per se, y después de controlar las variables socioculturales, socio-económicas y conductuales. Esto es debido a la mayor eficiencia reproductiva caracterizada por una menor protección de la lactancia materna contra un nuevo embarazo, y por el corto intervalo entre la actividad coital y el embarazo.

#### ESTUDIOS ENDOCRINOLÓGICOS

##### PUBERTAD

La menarquia ocurre en el estadio IV de la maduración sexual de Tanner. Para que ello ocurra han debido producirse los cambios hormonales correspondientes, que permitan que se incrementen los niveles de las gonadotropinas, Hormona Luteinizante (LH) y la Hormona Folículo Estimulante (FSH). Previamente a la pubertad ocurre la adrenarquia, que es el primer incremento significativo de los andrógenos adrenales, y que se presenta en las niñas entre los 6 y 7 años de edad. Estudios previos han determinado que la adrenarquia ocurre más tarde en las niñas de la altura que las de nivel del mar (Gómez, Villena y Gonzales, 1993) y se ha sugerido que esta presentación tardía de la adrenarquia estaría asociada al inicio más tardío de la pubertad en la altura (Gonzales y Coyotupa, 1994).

En el presente estudio hemos demostrado que los niveles de FSH y de LH se incrementan más tarde en la altura, lo que explicaría la tardía presentación de la menarquia en la altura. Estas diferencias son sólo en función del tiempo, puesto que al término de la pubertad se nivelan y llegan a presentar valores similares. Incluso, los niveles de FSH en suero tienden a ser más altos en las mujeres de la altura, como se verá más adelante. LLerena (1973) demostró que los niveles de LH en suero de las niñas de nivel del mar se incrementan significativamente a los 11 años, en tanto que en la altura ésto ocurre recién a los 12 años. En nuestro estudio también hemos observado que hay un retraso de un año entre nivel del mar y la altura, en el incremento puberal de LH sérico. Igualmente nuestro estudio ha demostrado que la edad de menarquia es un año más tardío en la altura que a nivel del mar.

## VIDA REPRODUCTIVA EN LOS ANDES

### **ADULTO: CICLO MENSTRUAL**

Varios estudios han demostrado que existen diferencias entre las poblaciones cuando se estudia el perfil hormonal del ciclo menstrual. Nuestro país se caracteriza por tener cerca del 30% de su población viviendo en alturas mayores de 2000 metros (Gonzales y Villena, 1995). Nuestro estudio ha demostrado que la longitud del ciclo menstrual es mayor en la altura que a nivel del mar, en concordancia con un estudio previo realizado en Nueva Guinea (Johnson y col, 1987). Los datos en Lima son similares a los observados en otras poblaciones de nivel del mar y en países desarrollados (Lipson y Ellison, 1994). El diámetro del folículo pre-ovulatorio fue menor en la altura (18.2 mm) que a nivel del mar (20.8 mm). De manera similar, la ovulación ocurrió más rápido después del pico de LH en la altura (0.7 días) que a nivel del mar (2.1 días). El máximo diámetro folicular antes de la ruptura fue de 21.6 mm en mujeres de Inglaterra (Fitzgerald y col, 1994) y 19.6 mm en Santiago, Chile (Zegers-Hochschild y col, 1983), similar al obtenido en el presente estudio a nivel del mar (20.8 mm). El menor diámetro folicular en la altura (18.2 mm) pudiera estar asociado con la menor producción de estradiol en la altura que a nivel del mar. En efecto, del día 5 al día 1 antes del pico de LH, los niveles de estradiol aumentaron 137.3% a nivel del mar, pero sólo 80% en la altura.

La tardía declinación en los niveles de FSH sérico en la altura que a nivel del mar observado durante los primeros días de la fase folicular sugiere que el reclutamiento folicular ocurre más temprano a nivel del mar que en la altura, y la diferencia en el período de reclutamiento puede explicar porque la fase folicular es más prolongada en la altura; sin embargo, los niveles más altos de FSH en la fase luteal tardía y fase folicular temprana en la altura puede sugerir que el número de folículos reclutados es mayor en la altura. Esto podría tener relación con un cese de la función ovárica a una edad más temprana, tal como ha sido observado en el presente estudio. Antiguamente se pensaba que el reclutamiento de los folículos era un evento independiente del estímulo gonadotrópico, sin embargo este concepto se ha modificado en los últimos años. Así, se ha postulado que la elevación en la secreción de FSH durante la transición entre la fase luteal del ciclo anterior y la fase folicular del ciclo actual es la que inicia el reclutamiento de una cohorte de folículos (Maitre y col, 1996). Igualmente hasta no hace mucho se pensaba que el reclutamiento de folículos, el crecimiento limitado, y la atresia prematura de folículos en los ovarios fetales y en la infancia antes de la menarquía eran debidos a la ausencia de secreción gonadotrópica por la pituitaria. Sin embargo, en la actualidad se conoce que aún la

pituitaria fetal secreta gonadotropinas capaces de iniciar el reclutamiento folicular (Adashi, 1996).

Los altos niveles de estradiol durante la fase folicular temprana en mujeres de la altura sugiere un catabolismo más lento, mientras que los bajos niveles de estradiol durante la fase folicular tardía y fase luteal en mujeres de la altura sugiere una menor producción en la altura.

La menor duración entre el pico de LH y la ovulación en mujeres de la altura es coincidente con los resultados de los niveles de estradiol. Ciertamente, en la altura, el pico de estradiol coincide con el pico de LH, mientras que a nivel del mar, el pico de estradiol fue observado el día -1 del pico de LH tal como se reporta en la literatura científica (Martínez y col. 1994).

El pico pre-ovulatorio de LH usualmente ocurre entre las 36 y 48 horas previas a la ovulación (Lui y Yen, 1983). Esto mismo ha sido observado para las mujeres de Lima en el presente estudio, pero no para las mujeres de la altura. En efecto, en la altura, la ovulación ocurre sólo 16.8 horas después del pico de LH. Estos resultados, juntos con aquellos observados, de un mayor nivel sérico de LH, y de estradiol, y una menor concentración de progesterona en la ovulación en la altura (Cuadro 13) pueden tener implicancia en la mayor tasa de fertilidad observada en la altura (Salaverry y Gonzales, 1994), y que se ha verificado en el presente estudio cuando se analiza el intervalo entre nacimientos (Cuadros 9 y 10). Recientemente se ha demostrado que cuando hay una elevación de progesterona antes del pico de LH o de la administración de hCG en los programas de fertilización asistida hay una menor tasa de embarazos (Harada y col, 1996). Este efecto de los valores de Progesterona  $> 1 \text{ ng/ml}$  parece deberse a un efecto sobre la receptividad endometrial más que sobre la calidad del óvulo (Fanchin y col, 1996). Como se observa en la Tabla 13, los niveles de progesterona en la ovulación fue significativamente mayor en las mujeres de nivel del mar que en la altura, lo cual apoyaría la tesis de una mayor probabilidad de fertilización en las mujeres de altura. Igualmente los niveles pre-ovulatorios de estradiol séricos muestran una correlación con la receptividad uterina, encontrándose que los ciclos con mayores niveles de estradiol pre-ovulatorio tienen una menor tasa de implantación (Forman y col, 1988). En las mujeres de altura se ha demostrado que los niveles de estradiol sérico pre-ovulatorios son menores que los observados a nivel del mar, lo que estaría en favor de la tesis, de que en la altura la tasa de implantación estaría incrementada. Pellicer y col (1996) han demostrado igualmente, que existe una correlación inversamente proporcional entre los niveles de estradiol sérico en

los días +4 a +6 post hCG y la tasa de embarazos y de implantación en los programas de fertilización asistida. En las mujeres de la altura se ha observado que los niveles de estradiol sérico en la fase lútea temprana son menores que en las mujeres de nivel del mar. Estos hallazgos resaltan la importancia del estudio del ciclo menstrual en la altura como un modelo fisiológico para conocer los mecanismos que conducen a la fertilización, implantación y embarazo.

### EMBARAZO

Desde 1965 se ha venido estudiando algunos de los parámetros hormonales en relación al embarazo y posteriormente la tensión de oxígeno, y el estado ácido-base de la madre y el feto durante el parto en la altura y nivel del mar (ver Sobrevilla, 1973; Sobrevilla y col, 1968; 1971). Otra importante colaboración relacionada a cambios hormonales durante el embarazo en la altura es la publicada por Rodríguez (1974). La excreción urinaria de estriol es significativamente menor al final del embarazo en La Oroya (3735 m) (Rodríguez, 1974) y en Cerro de Pasco (4340 m) (Sobrevilla y col, 1968). Estudios de Rodríguez (1974), en La Oroya han demostrado que la menor excreción de estriol puede ser detectada desde el segundo trimestre del embarazo, período en el que habitualmente la unidad feto-placentaria toma a su cargo la mayor parte de la producción de hormonas; sin embargo cuando se estudian los niveles plasmáticos se encuentra que el estriol es semejante en la altura que a nivel del mar (Sobrevilla y col, 1971), lo que hace suponer un menor aclaramiento renal de este esteroide (Rodríguez, 1974). En nuestro estudio, midiendo los niveles séricos de estriol libre, que viene a constituir la fracción activa, no se encontró diferencias entre gestantes de nivel del mar y de la altura, en el segundo trimestre, pero si en el tercer trimestre de embarazo, donde los niveles son más altos en la altura. Considerando que los niveles de estriol en sangre refleja el bienestar fetal son mayores en la altura que a nivel del mar, queda sin explicación, el por qué de la correlación entre el bajo nivel de estriol urinario y el bajo peso del recién nacido en la altura. Sobrevilla (1974) ha demostrado que los niveles plasmáticos de estriol en sangre de cordón umbilical obtenidos durante el parto son menores en la altura que a nivel del mar y correlaciona con el peso del recién nacido. Los niveles de estriol en sangre arterial son también menores en la altura. Estos resultados podrían interpretarse como si la producción de estriol por la unidad feto-placentaria fuera menor en la altura, lo que se evidencia en la menor concentración de esta hormona en sangre arterial, y que su metabolismo está reducido lo que se evidencia en una similar concentración en sangre venosa materna a nivel del mar y en la altura y mayor concentración venosa de estriol libre en la altura, con menor excreción

urinaria de estriol en la altura.

Los niveles de estradiol fueron significativamente menores en el primer trimestre de embarazo en la altura (4340 m) con respecto a lo observado en el mismo período a nivel del mar. En La Oroya (3735 m) se ha encontrado que los niveles urinarios de estradiol son similares a los observados a nivel del mar, hasta las 20 semanas de gestación, y luego se hace significativamente menor hasta las 40 semanas de gestación (Rodríguez, 1974). Estos resultados nos llevan a concluir que la producción de estradiol está disminuida en la altura al igual que su depuración, lo que conlleva que inicialmente se refleje en menores niveles séricos y posteriormente, a medida que la depuración siga disminuida, se niveleen los valores séricos de estradiol a expensas de menores niveles urinarios.

En base a nuestros resultados midiendo estriol y estradiol en suero y en concomitancia a la observación de que hay una eliminación más lenta del estradiol administrado en parches a las mujeres de la altura (Gonzales, 1994), y a la caída más lenta del estradiol sérico después del pico máximo durante el ciclo menstrual en la altura, tal como ha sido demostrado en el presente estudio, nos llevan a concluir que la mujer en la altura mantiene más tiempo activo los estrógenos. Esto tiene particular importancia puesto que puede servir de pauta para establecer que cuando se requiere del uso de contraceptivos que contienen estrógenos, estos podrían requerir dosis diferentes cuando se administran a las mujeres de la altura.

Rodríguez (1974) estudiando a las gestantes en La Oroya (3735 m), la excreción urinaria de pregnandiol, el metabolito más importante de la progesterona, demuestra que dicha excreción urinaria es similar en Lima y La Oroya. Igualmente en nuestro estudio a una mayor altitud (4340 m), y midiendo en suero la progesterona, tampoco se pudo observar diferencias entre gestantes de nivel del mar y de la altura.

### POST-PARTO Y LACTANCIA MATERNA

La lactancia materna es efectiva como método anticonceptivo tanto antes de que se reinicie la menstruación (Kazi y col, 1995) como después que se ha reiniciado la misma (Singh, Suchindran y Singh, 1993). La lactancia materna por sí sola no es siempre el factor que prolonga los intervalos entre los nacimientos. En algunas sociedades tradicionales (por ejemplo, entre los yorubas en Nigeria), la abstinencia sexual obligatoria durante, incluso, después del período normal de

## VIDA REPRODUCTIVA EN LOS ANDES

lactancia, también puede desempeñar una función importante (Saadeh y Benbouzid, 1991). En nuestro estudio, las mujeres de Lima tienen un reinicio de la actividad sexual post-parto más rápido que en la altura, y la lactancia materna exclusiva es más frecuente en la altura, por lo que teóricamente la mujer de la altura debería estar más protegida de un nuevo embarazo; sin embargo, estudios previos han demostrado que las mujeres se embarazan con más frecuencia en la altura que a nivel del mar durante la lactancia materna exclusiva (Gonzales y col, 1993; Gonzales, 1994d). En el presente estudio se ha demostrado que el reinicio de las menstruaciones a los 3 meses post-parto y en lactancia materna exclusiva es de 6.25% en Lima y de 23% en Cerro de Pasco (4340 m). Esto es a pesar de que la mujer de la altura, por tener una mayor prevalencia de aplicación de la lactancia materna exclusiva, debería estar más protegida para el reinicio de las menstruaciones, sin embargo sucede lo contrario. Esto se observa en dos grupos poblacionales, uno a nivel del mar y otro en la altura, que no usan métodos anticonceptivos. El uso de contraceptivos y de lactancia materna modifica el porcentaje de mujeres con amenorrea a los tres meses del post-parto (Danko y col, 1991) y actuaría como un factor confusor cuando se trata de determinar el efecto de la altura sobre la eficacia de la lactancia en la amenorrea post-parto.

La lactancia materna exclusiva incrementa los niveles de prolactina los que a su vez tienen un efecto inhibitorio sobre la ovulación y sobre la fase lútea disminuyendo la producción de progesterona; ambas situaciones producen infertilidad. Estudios previos han demostrado que los niveles de prolactina son menores en las mujeres con ciclos menstruales regulares en la altura, así como durante la gestación en la altura (Gonzales y Carrillo, 1993). Asimismo, la prolactina es menor en las mujeres lactantes en la altura (Gonzales y col, 1993). En el presente estudio analizando los datos en mujeres con lactancia materna exclusiva durante los tres meses posteriores al parto, se verifican los menores niveles de prolactina en la altura que a nivel del mar, lo que se correlaciona con el mayor porcentaje de mujeres que reinician la menstruación dentro de los tres meses del post-parto en la altura. Esto nos sugiere a pensar que las mujeres en la altura estarían más propensas a embarazarse que a nivel del mar, a pesar del uso de la lactancia materna exclusiva. Aunque no hemos podido analizar el porcentaje de mujeres embarazadas, indirectamente podemos asumir que algunas de las mujeres nativas de altura de nuestro estudio se embarazaron durante la lactancia. Esto se basa en los mayores promedios de LH encontrados en las mujeres de la altura que en las de nivel del mar, concomitante con niveles normales de FSH sérico. Esta situación ocurre cuando hay un embarazo puesto que el

radioinmunoensayo de LH puede hacer reacción cruzada con hCG, por lo que ficticiamente se elevarían los niveles de LH en suero con niveles normales de FSH. En efecto, el análisis individual de los niveles séricos de LH revelan que las concentraciones de LH en suero de las mujeres de altura varían de no detectable a 150 mU/ml, en tanto que a nivel del mar oscila de no detectable a 42 mU/ml. En la altura, el 15.4% de las mujeres superan los 90 mU/ml de LH en tanto que lo mismo no se observa en ninguna mujer de nivel del mar. Las mujeres que en la altura presentaron niveles séricos altos de LH mostraron niveles normales de FSH en suero.

### PERIMENOPAUSIA Y POST-MENOPAUSIA

La desaparición de los folículos ováricos que es el indicador del cese de la vida reproductiva depende de la velocidad de atresia folicular. La tasa de atresia se acelera en la última década de vida reproductiva (Faddy y col, 1992; Gougeon, Ecochard y Thalabard, 1994). Hasta no hace mucho se consideraba que los folículos reclutados en un ciclo dependían de un proceso intrínseco al ovario y que sería determinado genéticamente; sin embargo, en la actualidad esta hipótesis ha sido enfrentada a una en la que se considera que el reclutamiento folicular es una función de la influencia exógena de la hormona foliculo estimulante (FSH) (Klein y col, 1996). Esto implicaría que a mayor exposición a los altos niveles de FSH en la fase luteal tardía y fase folicular temprana, el reclutamiento sería mayor y la menopausia ocurriría a una edad más temprana. Ciertamente, recientemente se ha demostrado que las mujeres que tienen un mayor número de ovulaciones en su vida reproductiva tendrá una probabilidad de tener una menopausia a una edad más temprana que si tiene menos ovulaciones (Cramer, Xu y Harlow, 1995).

Los mayores niveles de FSH en la perimenopausia puede ser el responsable de la mayor tasa de reclutamiento de folículos en la última etapa de vida reproductiva (Richardson, Senikas y Nelson, 1987), con lo que se aceleraría la edad en que se presenta la menopausia. Esto estaría en concordancia a la más temprana edad de menopausia en la altura.

Estos resultados son de gran importancia no sólo desde el punto de vista demográfico, epidemiológico y fisiológico, sino desde el punto de vista clínico pues permite conocer mejor los mecanismos que regular la fertilidad, sobretodo para poderlos aplicar en los programas de fertilización asistida, donde aún las tasas de embarazos son bajas. La altura puede igualmente servir de laboratorio natural para una serie de experimentos que permitan conocer todos los procesos

que ocurren para la fertilización, implantación y desarrollo embrionario.

En resumen, el presente estudio demuestra que la mujer que vive en los Andes del Perú, no sólo mantiene su capacidad de reproducirse, sino que tiene una mayor capacidad fértil que la de nivel del mar; ésto ocurre como consecuencia de cambios en el patrón hormonal durante el ciclo reproductivo, que determina que la menarquia sea más tardía, que el perfil hormonal menstrual sea diferente, que la lactancia materna exclusiva proteja menos contra un embarazo, y que la menopausia sea más temprana en la altura. Una mayor tasa de fertilidad natural por efecto de la altura, puede ser un mecanismo compensatorio a la mayor tasa de mortalidad neonatal que ocurre como efecto de la altura per se.

En conclusión, en la altura se aprecia una mayor eficiencia reproductiva que se asocia con diferencias en el perfil hormonal. El retardo en la elevación de FSH en la adolescencia, estaría asociado a una tardía presentación de la menarquia en la altura. Los niveles más altos de FSH en el ciclo menstrual, y en la perimenopausia en la altura estarían asociados a una edad temprana de presentación de la menopausia. Los menores niveles de progesterona en la ovulación en la altura estarían asociados a la mayor receptividad del endometrio y mayor tasa de fertilidad. Los menores niveles de prolactina durante la lactancia materna exclusiva en la altura estarían asociados a la mayor tasa de embarazos durante la lactancia en la altura.

### Referencias

- 1.- **Abel E.** (1980) Smoking during pregnancy: a review of effects on growth and development of offspring. **Hum Biol** 52:593-625.
- 2.- **Adadevoh SW, Agble TK, Hobbs C, Elkins TE** (1989) Menarcheal age in Ghanaian school girls. **Int. J. Gynaecol. Obst.** 30: 63-68
- 3.- **Adashi EY** (1996) The ovarian follicular apparatus. En: Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology. Vol. I. (Adashi, Rock y Rosenwaks, ed) Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia. pp. 17-40.
- 4.- **Arrascue F., Gómez C., Llerena LA** (1973) Estudio comparativo del ciclo menstrual y de la función adrenal de la mujer de Cerro de Pasco y de Lima. **V Jornadas Peruanas de Endocrinología**. Cusco, Perú. Res. 5. pp. 33.
- 5.- **Ballew C., Haas, JD.** (1986). Altitude differences in body composition among Bolivian newborns. **Human Biol.** 58: 871-882.
- 6.- **Beall CM.** (1983) Ages at menopause and menarche in a high altitude Himalayan population. **Ann Hum Biol** 10:365-370.
- 7.- **Benn, R.T.** (1971). Some mathematical properties of weight-for-height indices used as measures of adiposity. **Brit. J. Prev. Soc. Med.** 25: 42-50.
- 8.- **Berta L, Fortunati N, Gennari P, Appendino M, Casella A, Frairia R.** (1991) Influence of cigarette smoking on pituitary and sex hormone balance in healthy pre-menopausal women. **Fertil. Steril.** 56: 788-789.
- 9.- **Blumel J, Cubillos M, Brandt A, Muñoz L, Ayarza E.** (1988). Some clinical aspects of menopause. **Rev. Chil. Obst. Ginecol (Chile)**, 53:278-282.
- 10.- **Bogin B, MacVean RB** (1982) Ethnic and secular influences on the size and maturity of seven year old children living in Guatemala city. **Am. J. Phys. Anthropol.** 59: 393-398
- 11.- **Campbell AA** (1986) Manual para el análisis de la fecundidad. OPS. Publ. Cient. 494. Washington, USA. 106 pp.
- 12.- **Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF.** (1980) Incidence of premature ovarian failure. **Obstet Gynecol.** 67:604-6.
- 13.- **Coyotupa J., Gutierrez R, Gonzalez S., Ramírez T., Gonzales GF., Guerra-García R** (1987) Cambios hormonales en la menopausia en la altura: Niveles de LH y de FSH. **II Congreso Peruano de Endocrinología**. Lima, Perú. Resumen 23.
- 14.- **Cramer DW., Xu H., Harlow BL.** (1995) Does «incessant» ovulation increase risk for early menopause?. **Am.J. Obstet. Gynecol.** 172:568-573.
- 15.- **Danker-Hopfe H, Malina RM** (1992) Estimation of mean ages at menarche: Methodological considerations. **Acta Med. Auxol.** 24:173-180.
- 16.- **Danko A., Selwyn BJ., Zamora-Romero R., Chávez-Ordoñez P** (1991) Método simplificado para evaluar la lactancia materna y la amenorrea. **Bol. Of. Sanit. Panam** 110: 15-24.

## VIDA REPRODUCTIVA EN LOS ANDES

- 17.- **De La Calancha A** (1639) Crónica moralizadora de la Orden de San Agustín. Barcelona.
- 18.- **Edmoston B., Andes N** (1981) Variaciones de la mortalidad infantil en diferentes comunidades del Perú: un estudio epidemiológico social. AMIDEP (ed). 31 pp.
- 19.- **Faddy MJ., Gosden RG., Gougeon A., Richardson SJ., Nelson JF.** (1992) Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Human Reprod.* 7: 1342-1346.
- 20.- **Gougeon A., Ecochard R., Thalabard JC.** (1994) Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. *Biol. Reprod.* 50: 653-663.
- 21.- **Fanchin R., Righini C., Olivennes F., de Ziegler D., Selva J., Frydman R** (1996) Premature progesterone elevation does not alter oocyte quality in in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 65: 1178-83.
- 22.- **Fitzgerald CT, Seif MW, Killick SR, Bennett DA** (1994) Age-related changes in the female reproductive cycle. *Br J Obst Gynaecol* 101: 229-233.
- 23.- **Flint MP.** (1974) Menarche and Menopause of Rajput Women. Ph.D. Dissertation, City University of New York.
- 24.- **Forman R., Fries N., Testart J., Belaisch-Allart J., Hazout A., Frydman R** (1988) Evidence for an adverse effect of elevated serum estradiol concentrations on embryo implantation. *Fertil Steril* 49: 118-22.
- 25.- **Frisancho AR** (1977) Human growth and development among high-altitude populations. In PT Baker (ed): *The Biology of High-Altitude Peoples*. Cambridge: Cambridge University Press, pp. 117-171.
- 26.- **Frisancho AR, Guire K, Babler W, Borkan G, Way A** (1980) Nutritional influence on childhood development and genetic control of adolescent growth of Quechuas and Mestizos from the Peruvian lowlands. *Am. J. Phys. Anthropol.* 52:367-375
- 27.- **Frisancho AR** (1993) Influence of developmental acclimatization to the attainment of functional adaptation to high altitude. In F León-Velarde and A Arregui (eds): *Hipoxia: Investigaciones Básicas y Clínicas*. Instituto Francés de Estudios Andinos. Lima, Perú, pp. 39-54
- 28.- **García MA** (1974) Espermograma y bioquímica seminal en nativos de la altura y en pacientes con mal de montaña crónico. Tesis de Maestría. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima
- 29.- **Ginsburg J.** (1991) What determines the age at menopause? *Brit Med J* 302:1288-9.
- 30.- **Gonzales GF** (1980) Serotonin sanguínea durante la exposición aguda a la altura en ratas machos. IV Jornadas Peruanas de Farmacología y Terapéutica Experimental. Res.
- 31.- **Gonzales GF** (1993) Determinantes biomédicos de la fertilidad en la altura. En: *Reproducción Humana en la Altura*. Gonzales GF (ed). Ediciones IIA, Lima. pp.73-87.
- 32.- **Gonzales GF** (1993a) Menopausia en la altura. En: *Reproducción Humana en la Altura*. Gonzales GF (ed). Ediciones IIA, Lima. pp. 57-70.
- 33.- **Gonzales GF** (1994) Metodología de Investigación en Reproducción Humana. GF Gonzales (ed). Ediciones IIA. Lima, Perú.
- 34.- **Gonzales GF** (1994a) La menarquia en el Perú. In GF Gonzales (ed): *La Adolescencia en el Perú*. Ediciones IIA: Lima, pp. 49-70
- 35.- **Gonzales GF** (1994b) Demografía. In GF Gonzales (ed): *La Adolescencia en el Perú*. Ediciones IIA:Lima, pp. 297-317
- 36.- **Gonzales GF, Carrillo CE, Villena A, Alarcón I** (1993) Biomedical factors determining fertility at high altitude. *Acta Andina* 2:141-159.
- 37.- **Gonzales GF, Crespo I, Guerra-García R** (1984) Secular change in growth of native children and adolescents at high altitude.II. Huancayo, Perú (3280 m). *Am. J. Phys. Anthropol.* 64: 47-51
- 38.- **Gonzales GF** (1994c) Studies on menopause in Perú. *Acta Andina*. 3: 55-70.

## G. F. Gonzales y Col.

- 39.- **Gonzales GF** (1994d) Menor eficacia de la lactancia materna como método contraceptivo en las poblaciones de altura: Rol de la prolactina. **Acta Andina** 3:45.
- 40.- **Gonzales GF and, Ortiz I** (1994) Age at menarche at sea level and at high altitude in peruvian women of different ethnic composition. **Am. J. Hum. Biol.** 6:637-640.
- 41.- **Gonzales GF. and Coyotupa J** (1994) Pubertad. En Adolescencia en el Perú. Ed. II A. Lima, Perú. pp. 37-48.
- 42.- **Gonzales, GF., I. Crespo and R. Guerra-García.** (1982) Secular change in growth of native children and adolescents at high altitude. I. Puno-Peru (3800 m). **Am. J. Physical Anthropol** 58:191-195.
- 43.- **Gonzales, GF., A. Villena., C. Goñez and M. Zevallos** (1994). Relationship between body mass index, age and serum adrenal androgens levels in Peruvian children living at high altitude and at sea level. **Human Biol.** 17:145-153
- 44.- **Gonzales GF and Villena A** (1995) Biomedical factors associated to high fertility at high altitude. **Acta Andina** 4:95-101.
- 45.- **Gonzales GF. and Villena A** (1996) Critical Anthropometry at menarche. **Gynecology and Pediatrics Adolescence**. En prensa
- 46.- **Gonzales GF and Villena A.** (1996a) Body mass index, and age at menarche in Peruvian children living at high altitudes and at sea level. **Hum Biol** 68:265-275.
- 47.- **Gonzales GF and Carrillo C** (1993) Low serum prolactin levels at high altitude. In **J. Obst. Gynecol.** 43: 169.
- 48.- **Goñez, C. and A. Villena., G.F. Gonzales.** (1993) Serum Adrenal androgens up to adrenarche in Peruvian children living at sea level and at high altitude. **J. Endocrinol** 136: 517-523.
- 49.- **Gray RH.** (1976) The menopause-epidemiological and demographic considerations. In: Beard RJ, Ed. **The Menopause**. Baltimore: University Park Press, pp.25-40.
- 50.- **Greendale GA, Hogan P, Kritz-Silverstain D,**
- Langer R, Johnson SR and Bush T.** Age at menopause in women participating in the postmenopausal estrogen/progestins interventions (PEPI) trial: An example of bias introduced by selection criteria. **Menopause** 1995;2:27-34.
- 51.- **Greksa LP** (1990) Age of menarche in Bolivian girls of European and Aymara ancestry. **Ann. Hum. Biol.** 17: 49-53.
- 52.- **Harada T., Katagiri C., Takao N., Toda T., Mio Y. and Terakawa N** (1996) Altering the timing of human chorionic gonadotropin injection according to serum progesterone concentrations improves embryo quality in cycles with subtle P rise. **Fertil Steril** 65: 594-7
- 53.- **Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K and Yuasa S** (1990) Age at menarche, age at menopause, height, and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. **Int. J. Cancer** 46:796-800
- 54.- **INEI.** (1992) Peru. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 1991/1992. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Asociación Benéfica PRISMA. Demographic and Health Surveys Macro International Inc. 254 pp.
- 55.- **INEI** (1993) National Peruvian Census, 1993. República del Perú. INEI, Lima.
- 56.- **Johnson PL, Wood JW, Campbell KL and Maslari IA** (1987) Long ovarian cycles in women of highland New Guinea. **Hum. Biol.** 5: 837.
- 57.- **Kaplan EL and Meier P.** (1980) Nonparametric estimation from incomplete observations. **J.Am. Stat. Assoc.** 53: 457-481.
- 58.- **Katz, S.H, M.L. Hediger, B. Zemel, and J.S. Parks** (1985) Adrenal androgens, body fat and advanced skeletal age in puberty: New evidence for the relations of adrenarche and gonadarche in males. **Human Biol.** 57:401-413.
- 59.- **Kazi A., Kennedy KI., Visness CM. and Khan T** (1995) Effectiveness of the lactational amenorrhea method in Pakistan. **Fertil. Steril.** 64: 717-23.
- 60.- **Klein NA., Battaglia DE., Miller PB., Branigan EF., Giudice LC. and Soules MR**

## VIDA REPRODUCTIVA EN LOS ANDES

- (1996) Ovarian follicular development and the follicular fluid hormones and growth factors in normal women of advanced reproductive age. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 81: 1946-1951.
- 61.- **Laska-Mierzejewska T** (1995) Age at menarche as an indicator of the socioeconomic situation of rural girls in Poland in 1967, 1977, and 1987. **Am. J. Hum. Biol.** 7: 651-656.
- 62.- **Lindquist O, Bengtson C.** (1979) Menopausal age in relation to smoking. **Acta Med Scand.** 205:73-7.
- 63.- **Lipson SF and Ellison PT** (1994) Reference values for luteal progesterone measured by salivary radioimmunoassay. **Fertil Steril.** 61:448-454.
- 64.- **Llerena LA** (1973) Determinación de hormona luteinizante por radioinmunoensayo: Efecto de la altitud y variaciones fisiológicas. Tesis Doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima.
- 65.- **Lui JD and Yen SSC** (1983) Induction of midcycle gonadotropin surge by ovarian steroids in women: a critical evaluation. **J Clin Endocrinol Metab** 57:797-802.
- 66.- **Luoto R, Kaprio J and Uutela A.** (1994) Age at natural menopause and sociodemographic status in Finland. **Am J Epidemiol.** 139:64-76.
- 67.- **MacMahon B and Worcester J.** (1966) Age at menopause: United States 1960-1962. Rockville, Maryland: National Center for Health Statistics. Vital and Health Statistics Series 11, No. 19. PHS Publication No. 1000.
- 68.- **Maitre SC., Taylor AE., Khoury RH., Hall JE., Martin KA., Smith PC., Albanese C., Jameson JL., Crowley WF. and Sluss PM** (1996) Homologous in vitro bioassay for follicle-stimulating hormone (FSH) reveals increased FSH biological signal during the mid- to late luteal phase of the human menstrual cycle. **J Clin Endocrinol Metab** 81: 2080-2088.
- 69.- **Martínez A, Thomas CMG, Segers MFG, Schoemaker J and Eskes TKAB** (1994) Ca-125 levels in cervical mucus during menstrual cycle. **Fertil. Steril.** 61:843-849.
- 70.- **McKinlay SM, Brambilla DJ and Posner JG.** (1992) The normal menopause transition. **Maturitas** 14:103-15.
- 71.- **Merzenich, H, H. Boeing and J. Wahrendorf** (1993) Dietary fat and sports activity as determinants for age at menarche. **Am. J. Epidemiol.** 138: 217-224.
- 72.- **Monge C. y San Martín M** (1943) Fisiología de la Reproducción en la Altura. **Anal. Fac. Med.** (Lima) 25:34.
- 73.- **Padilla R., Sifuentes W., Garmendia F., Alarcón J., Fernández A** (1996) **Revista Médica Peruana.** 68:4-7.
- 74.- **Peñaloza JB** (1971) Crecimiento y desarrollo sexual del adolescente andino. Tesis Doctoral Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima.
- 75.- **Pellicer A., Valvuena D., Cano F., Remohí J. and Simón C** (1996) Lower implantation rates in high responders: evidence for an altered endocrine milieu during the preimplantation period. **Fertil. Steril** 65: 1190-5.
- 76.- **Richardson SJ., Senikas V. and Nelson JF** (1987) Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 65: 1231-1237.
- 77.- **Rimpela AH and Rimpela MK** (1993) Towards an equal distribution of health? Socioeconomic and regional differences of the secular trend of the age of menarche in Finland from 1979 to 1989. **Acta Paediatr.** 82: 87-90
- 78.- **Roche AF** (1979) Secular trends in stature, weight, and maturation. **Mon. Soc. Res. Child Develop.**, Serial No 179. pp. 1-27
- 79.- **Rodríguez W** (1974) Altitud y Hormonas de la unidad feto-placentaria. Excreción urinaria de gonadotrofina coriónica humana, pregnandiol y estrógenos fraccionados en el embarazo normal de La Oroya. Tesis Doctoral. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima.
- 80.- **Saadeh R. y Benbouzid D** (1991) Lactancia materna y espaciamiento de los nacimientos: Importancia de la obtención de información para las políticas de salud pública. **Bol. Of. Sanit Panam** 111: 122-130.
- 81.- **Salaverry O., Lam A. y Gonzales GF** (1993)

## G. F. Gonzales y Col.

- Tiempo de fertilización a nivel del mar y en la altura. XIII Reunión de la Asociación Latinoamericana de Investigaciones en Reproducción Humana (ALIRH). Buenos Aires, Argentina. Res.
- 82.- **Salaverry O y Gonzales GF** (1994) Psychosocial factors associated to pregnancies in adolescents from Lima, Arequipa, Cusco and Pucallpa. En: The Adolescence in Perú. GF. Gonzales (ed). Instituto de Investigaciones de la Altura. Lima, Perú. pp. 199-258.
- 83.- **Sime F** (1995) Dormir en los Andes: Contribución del sueño en la etiopatogenia de la Enfermedad de Monge. **Acta Andina** 4: 13-24.
- 84.- **Singh KK., Suchindran CM. y Singh K** (1993) Effects of breast feeding after resumption of menstruation on waiting time to next conception. **Human Biol** 65: 71-86
- 85.- **Sobrevilla LA** (1971) Nacer en los Andes: Estudios fisiológicos sobre el embarazo y parto en la altura. Tesis Doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima.
- 86.- **Sobrevilla LA** (1973) Embarazo y parto en los Andes, cambios fisiológicos y alteraciones de la reproducción humana. En: Fisiología de la Reproducción y Atención Integral de la Madre. LA Sobrevilla (ed). Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima. pp. 137-154.
- 87.- **Sobrevilla LA., Romero I., Kruger F. and Whittembury J** (1968) Low estrogen excretion during pregnancy at high altitude. **Am. J. Obst. Gynecol.** 102: 828.
- 88.- **Sobrevilla LA., Romero I. and Kruger F** (1971) Estriol levels of cord blood, maternal venous blood and amniotic fluid at delivery at high altitude. **Am J Obst Gynecol** 110: 596.
- 89.- **Stanford JL, Hartge P, Brinton LA, Hoover RN and Brookmeyer R.** (1987) Factors influencing the age at natural menopause. **J Chronic Dis.** 40:995-1002.
- 90.- **Valenzuela C, Avendaño A, Huerta J, Wells P and Gana R** (1990) Age of menarche and genetic blood markers. **Rev. Med. Chile** 118: 736-738
- 91.- **Villena AE** (1994) La contribución francesa a los estudios de la fisiología de altura. **Acta Andina** 3: 3-18
- 92.- **Villena AE.** (1996). Factors influencing age at natural menopause in Andean women migrants to Lima, Peru. Master Degree Theses. National Institute of Public Health, Cuernavaca, México.
- 93.- **Walker ARP, Walker BF, Ncongwane J and Tshabalala EN.** (1984). Age of menopause in black women in South Africa. **Br J Obstet Gyn** 91:797-801.
- 94.- **Wasti S, Robinson SC, Akhtar Y, Khan S, Badaruddin N.** (1993). **Maturitas** 16:61-69.
- 95.- **Wellens R, Malina RM, Beunen G and Lefevre J** (1990) Age at menarche in Flemish girls: current status and secular change in the 20th century. **Ann. Hum. Biol.** 17: 145-152
- 96.- **West, JB** (1993) Human tolerance to extreme altitudes. En: Hipoxia: Investigaciones básicas y clínicas. F. León Velarde and A. Arregui, eds. Instituto Francés de Estudios Andinos. Lima, Perú. pp. 227-242
- 97.- **Winslow RM** (1993) Chronic mountain sickness in Peru, Chile and Nepal: 1978-1987. In F León-Velarde y A Arregui (eds): Hipoxia: Investigaciones Básicas y Clínicas. Instituto Francés de Estudios Andinos. Lima, Perú, pp. 251-262
- 98.- **World Health Organization** (1986) World Health Organization Multicenter study on menstrual and ovulatory patterns in adolescent girls: I. A multicenter cross-sectional study of menarche. **J. Adolesc. Health Care** 7:229-235.
- 99.- **World Health Organization** (1981). Research on the menopause. Technical Report Series N° 670, Geneva, Switzerland.
- 100.- **Zegers-Hochschild F, Gómez-Lira C, Parada M and Lorenzini EA:** (1983) A comparative study of the follicular growth profile in conception and nonconception cycles. **Fertil. Steril.** 41:244-247.