

## WOMEN, ENDOCRINE AND REPRODUCTIVE PHYSIOLOGY

### EFFECTO DE LA MENOPAUSIA EN LA RELACIÓN ENTRE LAS PRESIONES ALVEOLARES DE O<sub>2</sub> Y CO<sub>2</sub> Y EL MAL DE MONTAÑA CRÓNICO.

F. León-Velarde, M. Rivera-Ch., R. Tapia, C. Monge C.

Departamento. de Ciencias Fisiológicas/IIA, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Apartado 4314,  
Lima 100, Perú.

**RESUMEN:** Este estudio se llevó a cabo con el fin de determinar el rol que tiene la llegada de la menopausia en la relación entre las presiones alveolares de O<sub>2</sub> Y CO<sub>2</sub> y el Mal de Montaña Crónico (MMC) o Enfermedad de Monge. El estudio se realizó en una muestra poblacional femenina residente de Cerro de Pasco (4,300 m) entre los 26-62 años de edad (n=41). Se midieron, entre otras, las variables fisiológicas involucradas en la secuencia fisiopatológica del MMC: presiones tidales de O<sub>2</sub> Y CO<sub>2</sub> (PO<sub>2</sub>T y PCO<sub>2</sub>T, torr), saturación de oxígeno (SaO<sub>2</sub>%), y concentración de hemoglobina (Hb, g/dl). Los resultados mostraron que, en las mujeres de altura después de la menopausia, se observa una disminución de la PO<sub>2</sub>T (48.4±3.3 vs 52.7±3.1 torr; p<0.0001) y de la SaO<sub>2</sub> (81.9±4.12 vs 84.7±3.14%; p<0.001), así como un aumento de la PCO<sub>2</sub>T (34.5±2.2 vs 30.4±3.3 torr; p<0.0001) y de la Hb (18.6±1.7 vs 15.9±2.3g/dl; p<0.001). En las poblaciones masculinas de altura se observa un aumento de la prevalencia de eritrocitosis excesiva en forma continua con la edad, en el caso de las mujeres de altura, postulamos, en base a nuestros resultados, que un factor contribuyente adicional para la aparición abrupta (y no continua) del MMC sería la disminución de la ventilación, como lo indica el aumento de la PCO<sub>2</sub>T. Esta, al disminuir, traería como consecuencia hipoxemia y eritrocitosis excesiva, el signo preponderante del MMC.

**Palabras claves:** Menopausia, Mal de montaña crónico, Presión tidal de O<sub>2</sub>, Presión tidal de CO<sub>2</sub>, Policitemia, Saturación de oxígeno.

**RÉSUMÉ:** Effet de la ménopause sur la relation entre les pressions alvéolaires de O<sub>2</sub> et CO<sub>2</sub> et le Mal des Montagnes Chronique.

Le but de cette étude était de déterminer le rôle de la survenue de la ménopause dans la relation entre les pressions alvéolaires de O<sub>2</sub> et CO<sub>2</sub> et le Mal des Montagnes Chronique (MMC) ou Maladie de Monge. L'étude a été réalisée à partir d'un échantillon de population féminine résidant à Cerro de Pasco (4 300 m d'altitude), dont l'âge variait entre 26 et 62 ans (n=41). Ont été mesurées, entre autres, les variables physiologiques présentes dans la séquence physiopathologique du MMC : pressions courantes de O<sub>2</sub> et CO<sub>2</sub> (PO<sub>2</sub>T y PCO<sub>2</sub>T, torr), saturation en oxygène (SaO<sub>2</sub>, %) et concentration d'hémoglobine (Hb, g/dl). Les résultats ont montré que chez les femmes ménopausées vivant en altitude il y a une diminution de la PO<sub>2</sub>T (48.4±3.3 vs 52.7±3.1 torr; p<0.0001) et de la SaO<sub>2</sub> (81.9±4.12 vs 84.7±3.14 %); p<0.001), ainsi qu'une augmentation de la PCO<sub>2</sub>T

(34.5±2.2 vs 30.4±3.3 torr; p<0.0001) et de la Hb (18.6±1.7 vs 15.9±2.3g/dl; p<0.001).

Parmi les populations masculines d'altitude on observe une augmentation de la prévalence d'une polyglobulie excessive et permanente avec l'âge. Dans le cas des femmes vivant en altitude, nous formulons l'hypothèse, sur la base de nos résultats, qu'un facteur supplémentaire contribuant à l'apparition brusque (et non continue) du MMC serait la diminution de la ventilation respiratoire, comme l'indique l'augmentation de la PCO<sub>2</sub>T. Celle-ci, en diminuant, aurait pour conséquence l'apparition d'une hypoxémie et d'une polyglobulie excessive, signe prédominant du MMC.

**Mots clés :** Ménopause, Mal des montagnes chronique, Pression courante de O<sub>2</sub>, Pression courante de CO<sub>2</sub>, Polyglobulie, Saturation en oxygène.

**SUMMARY** The objective of this study was to investigate the role of menopause in the relation among the end tidal O<sub>2</sub> Y CO<sub>2</sub> pressures and chronic mountain sickness (CMS) in a female high altitude population. The females studied were 26-62 years age (n=41) and have permanent residence in Cerro de Pasco (Pasco, Perú; 4,300 m.). The sample was divided in post-menopausal

(n=21) and pre-menopausal groups (n=20) for comparison. End tidal pressures (PO<sub>2</sub>T y PCO<sub>2</sub>T, Torr), blood oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>) and hemoglobine concentration (Hb, g/dl) were measured, among others, as the main variables involved in the physiopathological sequence of CMS. Postmenopausal women had lower PO<sub>2</sub>T (48.4±3.3 vs 52.7±3.1 torr; p<0.0001) and SaO<sub>2</sub> values (81.9±4.12 vs 84.7±3.14%; p<0.001), and higher



PCO<sub>2</sub>T (34.5±2.2 vs 30.4±3.3 torr; p<0.0001) and Hb values (18.6±1.7 vs 15.9±2.3g/dl; p<0.001). than premenopausal women.

Men's hemoglobin levels, at high altitude, rise continuously with age. In contrast, in high altitude women, Hb rises only after the cessation of menstruation. In the case of men, the suggestion has been made that the increase in Hb is the result of the simultaneous drop of ventilatory and/or pulmonary function as a function of

age. In the case of women, one can postulate that an additional contributing factor for the higher Hb values, is the greater hypoventilation (higher PCO<sub>2</sub>T values) which appears with menopause.

**Key words:** Menopause, Chronic mountain sickness, end tidal O<sub>2</sub> pressure, End tidal CO<sub>2</sub> pressure, Polycythemia, Oxygen saturation.

## INTRODUCCION

En 1928, Monge Medrano describió con el nombre de Enfermedad de los Andes a la pérdida de aclimatación a la altura. Esta puede ocurrir por la incapacidad de algunos individuos de aclimatarse en forma integral a la residencia en alturas considerables. Esta enfermedad, llamada ahora enfermedad de Monge o mal de montaña crónico (MMC), se caracteriza principalmente por sus síntomas neuropsíquicos, como cefaleas, mareos, somnolencia, insomnio, fatiga, dificultades del movimiento, falta de concentración mental y alteraciones de la memoria. Una elevada cifra de glóbulos rojos, de hemoglobina y de hematocrito acompañan al cuadro clínico. Estas cifras se encuentran por encima de aquellas esperadas para la altura de residencia (eritrocitosis excesiva - EE).

Nuestros estudios muestran que la prevalencia de síntomas asociados al MMC aumenta con la edad y que la EE en hombres cercanos a la quinta década sobrepasa el 20% (Arregui et al., 1990). Asimismo, la ventilación, la capacidad vital, la saturación de oxígeno y el flujo espiratorio máximo decaen con la edad (Sime et al., 1975; Monge C. et al., 1992; León-Velarde et al., 1993; León-Velarde y Arregui, 1994), generando la secuencia de eventos: disminución de la función ventilatoria, caída de la capacidad vital, disminución de la saturación de oxígeno, hipoxia arterial, EE.

Los problemas de salud de los hombres nativos y residentes de las punas, como el MMC o enfermedad de Monge, han sido objeto de numerosos estudios nacionales e internacionales (Monge M. et al., 1928; Hurtado et al., 1942; 1955; 1956; Monge M. y Monge C. 1966; Ergueta et al., 1971; Heath y Williams, 1981; Wu et al., 1987; Winslow y Monge C. 1987; Pei et al., 1989; Arregui et al., 1991; Vargas y Villena, 1994), sin embargo, la fisiopatología de la mujer andina ha sido menos estudiada que la del hombre, y son aún menos conocidas las características y/o frecuencia del MMC en esta población. Este hecho se ha debido en parte a la consideración

que las mujeres estarían protegidas de la enfermedad, i.e. de la EE, por la menstruación, hecho fisiológico que mantendría normales los volúmenes sanguíneos, aún en la altura. Las mujeres de la tercera edad (postmenopausia), no sólo no estarían protegidas por la pérdida del exceso de sangre, sino que además, su lecho vascular no se encontraría preparado para un mayor volumen de sangre, desencadenándose la sintomatología propia del MMC con mayor intensidad.

Recientemente, León-Velarde et al., (en prensa) han encontrado, en base a un estudio de tipo epidemiológico, que las mujeres de altura después de la menopausia tienen mayores hematocritos y signos y síntomas asociados al MMC y menores flujos espiratorios máximos y saturaciones sanguíneas de oxígeno. También mostraron valores de hematocritos más altos para un mismo valor de saturación de oxígeno. Así mismo, estos autores determinaron que el valor de eritrocitosis considerada como excesiva para mujeres de Cerro de Pasco (4,300 m) es de 56% y que, basados en esta cifra, la prevalencia de mujeres en riesgo de mal de montaña sería de 8.8%. La menosausia aparece más tempranamente en la altura que a nivel del mar (Zhang et al., 1991; Gonzales, 1993; Villena et al., 1993), lo que conllevaría a la aparición del MMC en mujeres a una edad anterior a la que correspondería como tercera edad para nivel del mar. Si la etapa premenopáusica protege a las mujeres andinas de la eritrocitosis patológica de la altura, y con ello de adquirir el MMC, aquellas, al llegar a la menopausia, tendrían una mayor predisposición para desarrollar la enfermedad. Esta predisposición se debería a una disminución abrupta de la ventilación, la que se vería reflejada por el aumento de la presión tidal de anhídrido carbónico (PCO<sub>2</sub>T, torr) Con respecto a mujeres en etapa pre-menopáusica.

El objetivo de este estudio fue determinar si Con la llegada de la menopausia, disminuye la ventilación en las mujeres de altura constituyendo un factor de riesgo para la aparición del mal de montaña crónico.

## MATERIAL Y METODOS

La población blanco del estudio estuvo constituida por una muestra de mujeres residentes por más de 10 años en la ciudad andina de Cerro de Pasco (4,300 m). La muestra estuvo conformada por dos grupos: 1. **Pre-menopausia:** mujeres que no habían llegado a la menopausia, i.e. que se encontraban menstruando de manera regular ( $n=19$ ). 2. **Post-menopausia:** mujeres que habían dejado de menstruar por lo menos Un año antes del comienzo del estudio ( $n=19$ ).

Se midió la hemoglobina (Hb, g/dl) en sangre venosa mediante espectrofotometría por medio del Hemocue. Las presiones tiales de  $O_2$  Y  $CO_2$  ( $PO_2T$  y  $PCO_2T$ , torr) se determinaron utilizando el Normocap directamente del aire espirado. La medida de saturación arterial ( $SaO_2$ , %) se realizó por triplicado mediante un oxímetro de pulso Nellcor en posición sentada, teniendo cuidado en que las manos se encontraran a una temperatura constante. Esto se logró solicitando a la voluntaria que sumergiera la mano izquierda en un baño temperado durante un minuto. También se evaluaron el pulso (FP, pulsaciones/minuto) y las presiones arteriales sistólica (PAS) y diastólica (PAD).

La estimación de estos parámetros permitió discernir en qué medida el aumento de la

$PCO_2T$  aumenta la Hb, trayendo como consecuencia la EE, y por ende la aparición del mal de montaña crónico

## Análisis de datos.

El procesamiento de la información cuantitativa se realizó con el programa SPSS-PC+. En los casos de una variable discreta (menopausia) y varias continuas ( $PO_2T$  y  $PCO_2T$ ,  $SaO_2$  y Hb), se utilizó el ANOVA de una vía, y en el caso de una variable discreta y dos continuas el ANCOVA. Las variables presentaron varianzas homogéneas con 95% de confiabilidad. Los resultados fueron considerados como significativos para una  $p<0.05$ .

## RESULTADOS.

La tabla 1 muestra las diferencias en edad, presiones arteriales sistólicas, diastólicas y frecuencia de pulso entre las mujeres pre-menopáusicas y post-menopáusicas. Puede verse una diferencia en las PAS ( $p<0.03$ ) y en las PAD ( $p<0.05$ ), siendo ambas mayores para las mujeres post-menopáusicas. Esto probablemente se explique por las diferencias de edad ( $p<0.0001$ ).

**Tabla 1:** Edad (años), peso (kg), presión arterial sistólica (PAS, mm Hg) y diastólica (PAD, mm Hg) y frecuencia de pulso (FP, pulsaciones/min) en mujeres pre-menopáusicas y post-menopáusicas.

	N	EDAD	PESO	PS	PAD	FP
<u>Pre-menopáusicas</u>						
	X	34	55.6	92.6	53.2	73
	DS	6.96	8.78	13.31	10.29	7.72
<u>Post-menopáusicas</u>						
	X	53	57.5	103.7	59.5	77.4
	DS	4.36	8.25	17.54	8.87	10.70
	p	< 0.0001	N.S.	< 0.03	< 0.05	N.S.

En la tabla 2 se muestra las diferencias en  $PO_2T$  y  $PCO_2T$ ,  $SaO_2$  y Hb entre los dos grupos de mujeres. Es aquí donde se observa como en las mujeres post-menopáusicas se cumple la

secuencia fisiopatológica que lleva al MMC. En las mujeres post-menopáusicas se observa una menor  $PO_2T$  ( $p<0.05$ ); una mayor  $PCO_2T$  ( $p<0.0006$ ), indicación de hipoventilación y



una menor  $\text{SaO}_2$  ( $p < 0.05$ ), indicación de hipoxemia. Esta llevaría a la mujer menopáusica a una elevación de la concentración de Hb ( $p < 0.005$ ), principal signo diagnóstico del MMC. Para eliminar el efecto de la edad, esta se especificó como

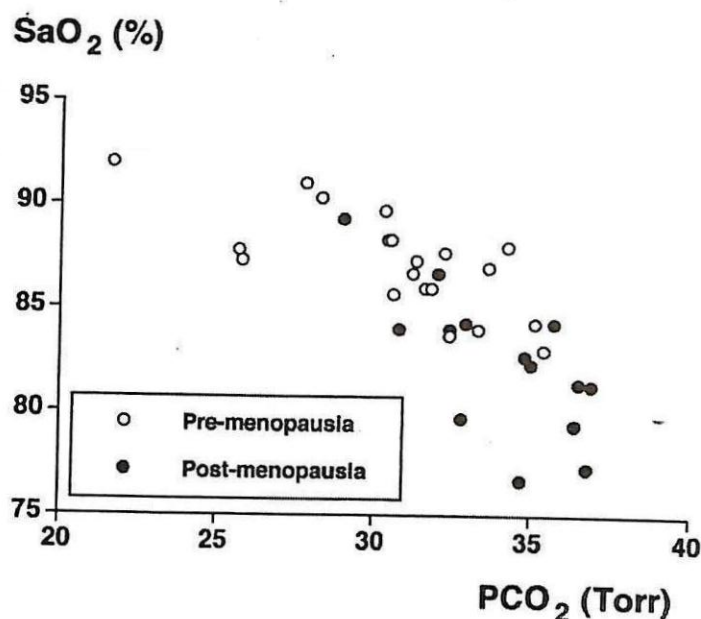
covariable en el análisis de covarianza, las relaciones arriba mencionadas siguieron guardando su significancia. Cuando se realizó el análisis de regresión con la  $\text{PCO}_2\text{T}$  como variable independiente se encontró una  $p$  significativa en función de la Hb ( $p < 0.0006$ ).

**Tabla 2.** Presión tidal de  $\text{O}_2$  ( $\text{PO}_2\text{T}$ , torr) y de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PCO}_2\text{T}$ , torr), saturación de oxígeno ( $\text{SaO}_2$ , %) y concentración de hemoglobina (Hb, g/dl) en mujeres pre-menopáusicas y post-menopáusicas.

	$\text{PO}_2\text{T}$	$\text{PCO}_2\text{T}$	$\text{SaO}_2$	Hb
<u>Pre-menopáusicas</u>				
	52.7	30.4	87.4	15.9
	3.07	3.26	2.32	2.31
<u>Post-menopáusicas</u>				
	48.3	34.5	82.3	18.6
	3.34	2.23	3.19	1.70
p	< 0.05	< 0.0006.	< 0.01	< 0.005.

La figura 1 muestra como la  $\text{SaO}_2$  se modifica en función de la ventilación. Los valores más altos  $\text{PCO}_2\text{T}$  corresponden a una mayor hipoxemia y estos se presentan en el grupo

postmenopausia. Esta hipoventilación generaría el aumento de Hb que se observa en la Tabla 2.



**Figura 1.** Relación entre la saturación arterial de oxígeno y la ventilación en mujeres premenopáusicas

## DISCUSION

Los resultados de esta investigación demuestran que los indicadores fisiopatológicos que llevan al MMC están significativamente más presentes en las mujeres postmenopáusicas. La asociación entre la disminución de la ventilación (aumento de la  $PCO_2T$ ), aumento de la hipoxemia (baja  $SaO_2$ ), con el consecuente aumento de la Hb, sustentan la hipótesis que la menopausia sería un factor contribuyente a la aparición del MMC en mujeres residentes de la altura.

Cabe resaltar, que a diferencia de las poblaciones masculinas de altura en las que se observa un aumento de la prevalencia de EE en forma continua con la edad (Whittembury y Monge, 1972; Monge C. et al., 1989; León-Velarde et al., 1993), en el caso de las mujeres de altura, un factor contribuyente adicional para la aparición abrupta (y no continua) del MMC con la edad sería la disminución de las hormonas femeninas en la etapa postmenopausia. La progesterona aumenta la ventilación (Regensteiner et al., 1989; Tatsumi et al., 1995), tanto durante el embarazo como en la fase luteal del ciclo menstrual (Goodland et al., 1954; Takano et al., 1981). En ratas sometidas a hipoxia crónica, se ha descrito adicionalmente, que la ausencia de hormonas sexuales femeninas aumentan las respuestas eritrémicas y cardiopulmonares propias del MMC (Ou et al., 1994). Por otro lado, se ha demostrado que los estrógenos reducen la producción de eritropoyetina (Mirand and Gordon, 1966). En la etapa de la menopausia, en la altura, la disminución de estas hormonas disminuiría la ventilación y aumentaría la producción de eritropoyetina, esto incrementaría la hipoxemia de altura y la Hb, conllevando a la aparición de la sintomatología propia del MMC en las mujeres de altura.

Santolaya et al. (1982), han estudiado un grupo de 162 mujeres que viven a 2,800 m., y han encontrado que también la presión arterial de  $CO_2$  aumenta muy por encima de los valores para hombres a partir de la década de los 40; no obstante, estos autores no relaciona este hallazgo con la menopausia. Moreno-Black et al. (1984) no encuentran un aumento de la Hb en mujeres estudiadas a 3,700 m, pero debe aclararse que sólo estudiaron mujeres hasta los 45 años de edad. Sin embargo, Ruiz (1973), sí encuentra un aumento del hematocrito en mujeres de más de 45 años que viven a 4,100 y 4,260 m. Este autor no incluye

a la menopausia en su análisis, no obstante sus gráficos muestran claramente el incremento de las pendientes de aumento del hematocrito a partir de la edad de la menopausia para esa altura.

Se ha sugerido que la menstruación podría ser considerada como una auto-sangría que protegería a la mujer en la altura del MMC. También se ha mencionado que la menstruación produciría deficiencia de hierro causando una ligera anemia. Hannon et al. (1969) han mostrado que las mujeres tienen una menor tasa de incremento del hematocrito que los hombres cuando su dieta no es suplementada con fierro. Desafortunadamente, en la literatura relacionada a hipoxia o altura, no se encuentran datos suficientes ni para apoyar estas hipótesis, ni para refutarlas.

El hecho que en la altura se preserven las diferencias en las concentraciones hematológicas entre hombres y mujeres que se encuentran a nivel del mar (Berendsohn and Muro, 1957) ha apoyado la idea que los bajos valores de Hb y hematocrito encontrados en las mujeres de altura las protegería contra el desarrollo del MMC. En este estudio demostramos que éstas, no sólo presentarían MMC, sino que además podrían desarrollarlo a un menor nivel de Hb y hematocrito, y a una edad más temprana. Este hallazgo, no ha sido señalado antes en la literatura nacional o internacional; creemos que es una información que es necesario difundir dada su importancia en las decisiones médicas relacionadas a la menopausia en la altura.

## REFERENCIAS.

1. Arregui A., Cabrera J., León-Velarde F., Paredes S., Vizcarra D., Arbaiza D. 1991. High prevalence of migraine in a high altitude population. *Neurology*; 41:1678-1680.
2. Arregui A., León-Velarde F., Cabrera J., Paredes S., Vizcarra D. and Umeres D. 1994. Migraine, polycythemia and chronic mountain sickness. *Cephalalgia*; 14:339-341.
3. Arregui A., León-Velarde F., Valcárcel M. Salud y Minería. El riesgo del Mal de Montaña Crónico entre mineros de Cerro de Pasco. Lima, ADEC-ATC/Mosca Azul Eds. Lima, 1990.



4. Berendsohn S., and Muro M. 1957. Constantes hematológicas en mujeres residentes de las grandes alturas. *Anales de la Facultad de Medicina*, (Lima); 40(4):925-935.
5. Ergueta J., Spielvogel H., Cudkowicz L. 1971. Cardiorespiratory studies in chronic mountain sickness (Monge's syndrome). *Respiration*; 28:485-517.
6. Gonzales G.F. Menopausia en la Altura. En: *Reproducción humana en la altura*. Edited by Gonzales G.F, Lima: UPCH; 1993, p.p. 57-70.
7. Goodland R.L., Reynolds J.G., and Pommerenke W.T. 1954. Alveolar carbon dioxide tension levels during pregnancy and early puerperium. *J Clin Endocrinol*; 14:522-530.
8. Hannon J.P., Shields J.L., and Harris C.W. 1969. Effects of altitude acclimatization on blood composition of women. *J Assl Phvsiol*; 26:540-547.
9. Heath D., Williams D.R. Man at High Altitude. *The Pathophysiology of Acclimatization and Adaptation*. New York, Churchill Livingstone, 1981.
10. Hurtado A. 1942. Chronic mountain sickness. *JAMA*; 120:1278-82.
11. León-Velarde F., Arregui A., Monge-C. C., Ruiz y Ruiz H. 1993. Aging at high altitudes and the risk of Chronic Mountain Sickness. *J of Wild Med*; 4:183-188.
12. León-Velarde F. and Arregui A. Desadaptación a la vida en las grandes alturas. León-Velarde F, Arregui A., eds. *Travaux de l'Institut Français d'Etudes Andines*. Tomo 85. Lima: IFEA/UPCH Publishers; 1994, p.p. 283-296.
13. León-Velarde F., Arregui A., Vargas M., Huicho L. and Acosta R. 1994. Chronic Mountain Sickness and the effect of chronic lower respiratory disorders. *Chest*; 106(1):151-155.
14. León-Velarde F., Ramos M-A., Hernández J-A, de Idiáquez D., Muñoz L.S., Gaffo A., Córdova S., Durand D. and Monge-C. C. The role of menopause in the development of chronic mountain sickness. *Am. J. Physiol*. En prensa.
15. Mirand E.A., and Gordon A.S. 1966. Mechanism of estrogen action in ervthrosoiesis. *Endocrinology*; 78:325-332.
16. Monge C. C., Arregui A. and León-Velarde F. 1992. Pathophysiology and epidemiology of Chronic Mountain Sickness. *Int J Sports Med*; 13(Suppl 1): S79-S81.
17. Monge C. C., Leon-Velarde F. and Arregui A. 1989. Increasing prevalence of excessive erythrocytosis with age among healthy high-altitude miners (Letter). *N Engl J Med*; 321:1271.
18. Monge-M C. and Monge-C C. High Altitude Diseases. *Mechanisms and Management*. Springfield, Charles C. Thomas, Ed. 19hS
19. Monge-M C., Encinas E., Heraud C., Hurtado A. 1928. La enfermedad de las Andes. *Ann Fac Med (Lima)*; 11:1-314.
20. Moreno-Black G., Quinn V., Haas J.D., Franklin J. and Berard J. 1984. The distribution of haemoglobin concentration in a sample of native high-altitude women. *Ann Hum Biol*; 11(4):317-325.
21. Ou L.C., Sardella G.L., Leiter J.C., Brinck-Johnsen T. and Smith R.P. 1994. Role of sex hormones in development of chronic mountain sickness in rats. *J Appl Physiol*; 77(1):427-433.
22. Pei S.X., Chen X.J., Si Ren B.Z., Liu Y.H., Cheng X.S., Harris E.M., Anand I.S., Harris P.C. 1989. Chronic mountain sickness in Tibet. *Quart J Med*; 266:555-574.
23. Regensteiner J.G., Woodard W.D., Hagerman D.D., et al. 1989. Combined effects of female hormones and metabolic rate on ventilatory drives in women. *J Appl Physiol*; 66:808-813.
24. Ruiz, L. Epidemiología de la hipertensión arterial y de la cardiopatía isquémica en las grandes alturas. Tesis Doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia; Lima. 1973.
25. Santolaya R., Araya J., Vecchiola A., Fabres H., Prieto R., and Vergara R. 1982. Gases y pH en sangre arterial en 176 hombres y 162 mujeres sanas trabajadores no mineros residentes a 2,800 m. de altura. *Revista Médica del Hospital Roy H. Glover*; 2(2):7-18.
26. Sime F., Monge-C C. and Whitembury J. 1975. Age as a cause of Chronic Mountain

- Sickness (Monge's disease). *Int J Biometeor.* 19(2):93-98.
27. Takano N., Sakai A. and Lida Y. 1981. Analysis of alveolar PCO<sub>2</sub> control during the menstrual cycle. *Pfluegers Arch*; 390:56-62.
28. Tatsumi K., Hannhart B. and Moore L.G. Hormonal influences on ventilatory control. In: *Regulation of Breathing*, Edited by Dempsey JA and Pack AI. NY: Marcel Dekker Inc. Publishers; 1995, p.p. 829-864.
29. Vargas E. and Villena M. Factores predominantes en la etiopatogenia de Monge (EPA) en La Paz, Bolivia (3,600-4,000 M.). In: *Hipoxia: Investigaciones Básicas y Clínicas*. Edited by León-Velarde F., and Arregui A. Travaux de l'Institut Français d'Etudes Andines. Tomo 85. Lima: IFEA/UPCH Publishers; 1994, p.p. 263-282.
30. Villena A., Alarcón I. and Carbajal L. 1993. Edad de presentación de la menopausia en mujeres de distintos niveles de altitud. *Acta Andina*; 2(1):31[Res 17].
31. Wu T.Y., Zhang Q., Chen Q.H., Jing B.S., Xu F.D., Liu H., Dai T.F. and Wang Z. 1987. Twenty six cases of chronic mountain sickness. *Natl Med J China*; 64:167-168.
32. Winslow R. and Monge-C C. *Hypoxia, Polycythemia, and Chronic Mountain Sickness*. Baltimore, John Hopkins University Press 1987.
33. Whitembury J. and Monge-C. C. 1972. High altitude, haematocrit and age. *Nature (London)*; 238:278-279.
34. Zhang J., Deng E.L., Zhang W.P. 1991. Comparative study of menstruation in 240 healthy women at various altitudes. *Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*; 11(9):538-540.