



Estudio de adaptación a la altura en recién nacidos Aymarás de la región de Arica y Parinacota

Dr. Rodrigo Andrés Barra Eaglehurst
Tutor : Dr. Francisco Rothhammer Engel

Octubre 2 010

AYMAR JAQINAKA

Aymara jaqinapakxaraktanwa
Awya-yalata sarttasiriptanwa,
aka uraqina qamasiriptanwa,
waranq waranqa maranakatpacha.

Ukalaykurakiwa sapxistu,
uraqinakani jaqinapakawa,
Janirakiwa p'inqasiñsajiti
jiwasana aylluta misturitsata.
Jiliri jach'a tatanaksarakiwa
jaytapxistana wali askirinakata
taqi k'achirinakata, jachirinaka
wawanakpasti yatintapxañsawa.

LOS AYMARAS

Los aymarás somos
originarios de América
vivimos desde hace
miles y miles de años.
Es por eso que nos dicen
dueños de estas tierras,
y no nos avergonzamos
de ser los jaqis del ayllu.
Nuestros antepasados,
nos legaron todo lo bueno,
lo hermoso y lo grandioso,
sus hijos debemos aprender.

Zenón Canaviri Vargas

Para Ángel y Víctor, por ser la fuente de mi alegría, de mi energía y de mi esperanza...

Al pueblo aymará con la esperanza que este trabajo contribuya a mejorar las condiciones de desarrollo de sus nuevas generaciones..

Índice

Introducción	Pag. 6
¿Qué son las montañas?	Pag. 7
Poblaciones de montaña	
Ambientes de Altura	Pag.9
Hipoxia	
Variación Térmica	Pag.12
Radiación	Pag.13
El paisaje de Altura	Pag.14
Adaptación Humana a la Altura	Pag. 16
Efectos a nivel mitocondrial	Pag.19
Efectos a nivel del peso del recién nacido	Pag.22
Efectos a nivel placentario	Pag.25
Etnia Aymará como modelo de adaptación a la altura	
Estudios de etnicidad en población Aymará	Pag.27
Hipótesis	Pag. 32
Objetivos Generales	Pag.33
Objetivos Específicos	Pag.34
Materiales y Métodos	Pag.35
Evaluación Bioética	
Muestra	
Análisis Estadístico	Pag.46
Resultados	
Resultados Primera Etapa	
Resultados Segunda Etapa	Pag.75
Resultados estudio de etnicidad	
Resultados del análisis de haplogrupos del mtDNA	Pag. 79
Resultados Biosociales segunda etapa	Pag.80
Resultados Perinatales segunda etapa	Pag.85
Discusión	Pag.100
Estratificación por altitud y estudio de etnicidad	
Aspectos Biosociales	Pag.102
Variables Perinatales	Pag.105
Presentaciones y Publicaciones	Pag.109
Agradecimientos	Pag.110
Bibliografía	Pag. 111

Introducción

El ser humano ha demostrado ser una de las especies más ubicuas de la naturaleza, en su viaje desde sus orígenes primigenios en el África subsahariana ha poblado todos los continentes, todos los hábitats que presenta el planeta, sin importar lo agreste del paisaje y las inclemencias de los diferentes climas. Los espacios de altura representan ecosistemas que constituyen ambientes de características extremas, tanto por lo que respecta a su particular geográfica como por la escasez de recursos productivos. Así la baja presión atmosférica, gran amplitud térmica diaria, escasez de humedad, alta radiación solar o la limitada variedad de alimentos son entre otros, agentes de presión adaptativa para las poblaciones humanas que habitan en estas regiones (1).

El ser humano ha desarrollado un proceso de “adaptación” al medioambiente, que se traduce en una variada gama de respuestas a los estímulos que encuentra a fin de llegar a un equilibrio con su hábitat. La “adaptación” según Katz (2), *“es el proceso por medio del cual la población se ajusta para cambiar en su medioambiente; aún cuando existe una habilidad genética diferencial para diversos organismos para interactuar exitosamente con sus ambientes, el proceso de selección natural entra en acción, agregando a esto los otros mecanismos de cambio genético en las poblaciones y más generalizado en las especies, involucrando el proceso evolutivo”*. (2, 3)

¿Qué son las montañas?

Es fundamental definir claramente el ambiente de altura, las montañas se distinguen de las colinas porque son más elevadas, sus laderas más empinadas y tienen diferencias de temperatura, humedad y radiación solar más amplias, el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) en el año 2000 propuso que *“una zona montañosa comprende tanto colinas como montañas. Por encima de los 2500 metros de altitud, la masa continental siempre se clasifica como zona montañosa, no obstante su pendiente; por debajo de los 2500 metros y por sobre los 300 metros, el territorio designado como tierras altas o colinas se consideran zona de montaña si tienen cierto grado de pendiente y una morfología local variable”*.(4) figura 1.

Poblaciones de Montañas

Se estima que alrededor del 12 % de la población mundial corresponde a habitantes de zonas montañosas. La población mundial estimada al año 2008 era de 6.709.132.764 personas (5) da un total de 805 millones de personas que habitan las zonas de altura (montañas y altiplanicies), de estos 245 millones viven sobre los 2500 metros de altitud y otros 40 millones ocupan estos habitas en forma intermitente (4). Estos cálculos nos muestran que una gran población vive en un ambiente ecológico que les exige en mayor o menor medida, una serie de características biológicas que los diferencian de las poblaciones a nivel del mar.

Existen tres regiones de gran altitud habitada en el mundo (3,4) figura 1:

- I. Los Himalayas en Asia central, donde se encuentran las poblaciones Sherpa, entre 1500 y 4500 metros; y los Chaka entre los 3000 y 45000 metros.
- II. El monte Súmiano en Etiopía, África donde se encuentran los Amkara entre los 1500 y los 3700 metros.
- III. Los Andes Centrales en América del Sur con diversas poblaciones: Quechuas, Aymará, Chipaya, entre los 600 y 5500 metros.

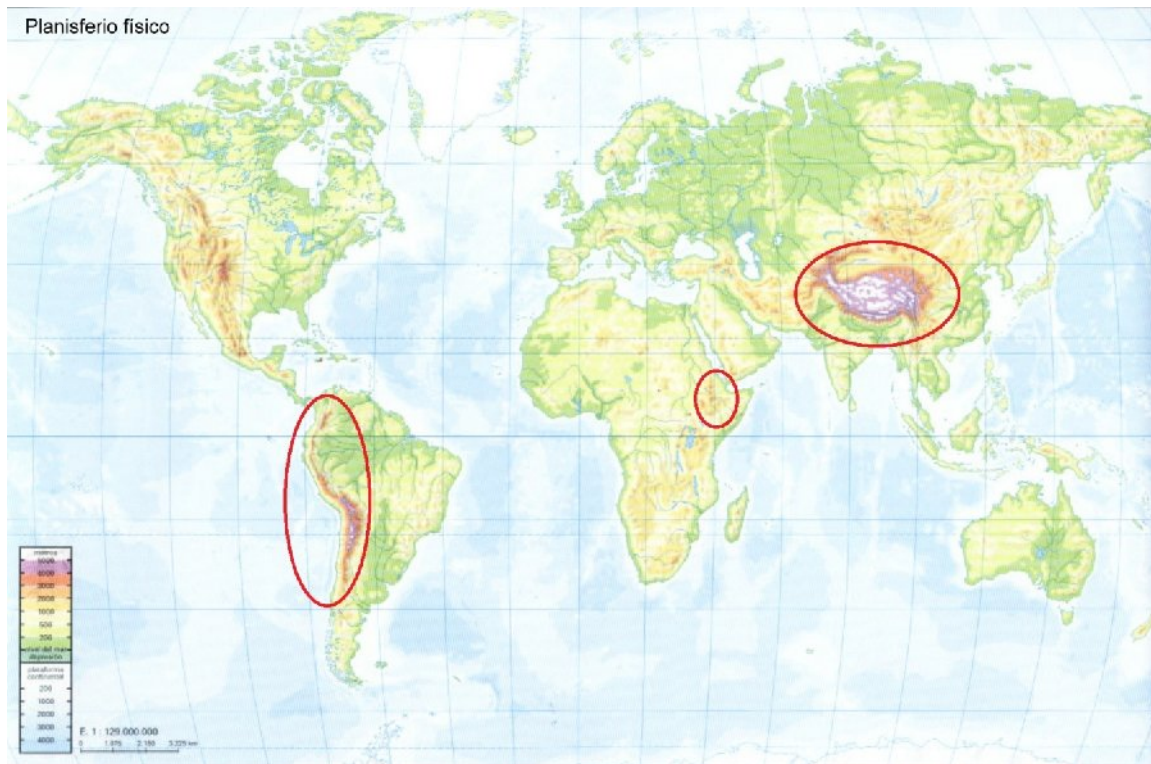


Figura 1. Planisferio que muestra la distribución de las zonas de altura en el mundo, se destacan las principales regiones de altura habitadas por el hombre.

Adaptado de wikipedia.org

De estas tres regiones, no es sorprendente que gran parte de la población mundial de las montañas viva en la región del Asia y el Pacífico, de estos dos tercios se concentran en los Himalayas y el tercio restante en los Andes Centrales. En todas las regiones, salvo América Latina y el África Subsahariana, el 95% de la población de las montañas vive bajo los 2500 metros (4) tabla 1.

Tabla 1. Porcentaje de la población de las montañas residente a diferentes altitudes, por región. Adaptada de B. Huddleston et cols. ONU-FAO medio ambiente y recursos naturales. 2003.

	Población estimada	< 1000 metros	1000-2500 metros	2500-3500 metros	>3500 metros
	millones	(%)	(%)	(%)	(%)
Asia	333	60	35	3	2
Andes	113	38	38	17	7
África subsahariana	88	19	66	14	1

Ambientes de Altura

Analizaremos brevemente las principales variables biofísicas que se presentan en los hábitats de altura, y que ejercen una presión adaptativa sobre el ser humano.

Hipoxia.

El principal efecto sobre la fisiología humana a gran altitud está dado por la disminución progresiva de la presión parcial de oxígeno (1). Llamamos atmósfera a la capa gaseosa que, atrapada por la fuerza gravitatoria, envuelve al planeta. Su constitución es casi constante y uniforme hasta una altura de 25000 metros, sus componentes principales son: el nitrógeno, que se encuentra en forma molecular y

en una proporción del 78,1 %, el oxígeno, que también se encuentra en forma molecular y en una proporción del 20,9 %, el argón (Ar) en una proporción de 0,9% y el dióxido de carbono (CO₂) en una proporción muy pequeña (aproximadamente un 0,03 %). Además de estos, en el aire suelen estar presentes otros gases como: el monóxido de carbono, óxidos de nitrógeno, anhídrido sulfuroso, metano, hidrógeno y otros gases nobles, aunque todos ellos se encuentran en proporciones muy pequeñas. A todos los gases anteriores hay que añadir el vapor de agua (H₂O) y el ozono (O₃) que se encuentran en proporciones muy variables dependiendo de la situación geográfica, época del año y condiciones meteorológicas (6,7). La atmósfera ha sido dividida en capas según su composición y propiedades físicas, siendo la troposfera donde habita el ser humano, se extiende desde el nivel del mar hasta unos 12000 m de altitud, aunque su extensión no es uniforme, variando según la latitud geográfica, así alcanza sólo los 8000 metros de altitud en los polos.(6,7) La Presión atmosférica es el peso de la masa de aire atmosférico sobre la superficie terrestre, disminuye con la altura y se mide con el barómetro, a nivel del mar es de 1 atmósfera o 1.013 milibares o 760 mm Hg, a los 5000 metros de altitud es de 340 mm Hg, esta variación afecta directamente la densidad del aire atmosférico, de modo que la concentración del oxígeno varía (presión parcial de oxígeno) (1,6,7). Figura 2, Tabla 2

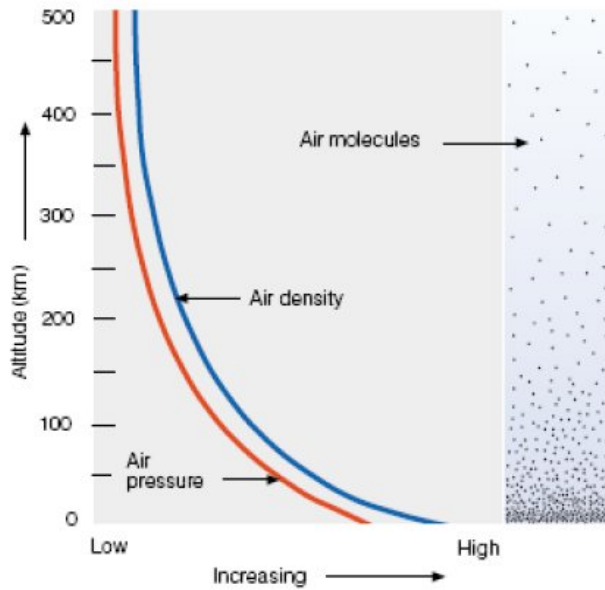


Figura 2. Variación de la densidad del aire y de la presión atmosférica con la altura. M. Renon & M. Bidegain Curso de Introducción a la Meteorología, 2010.

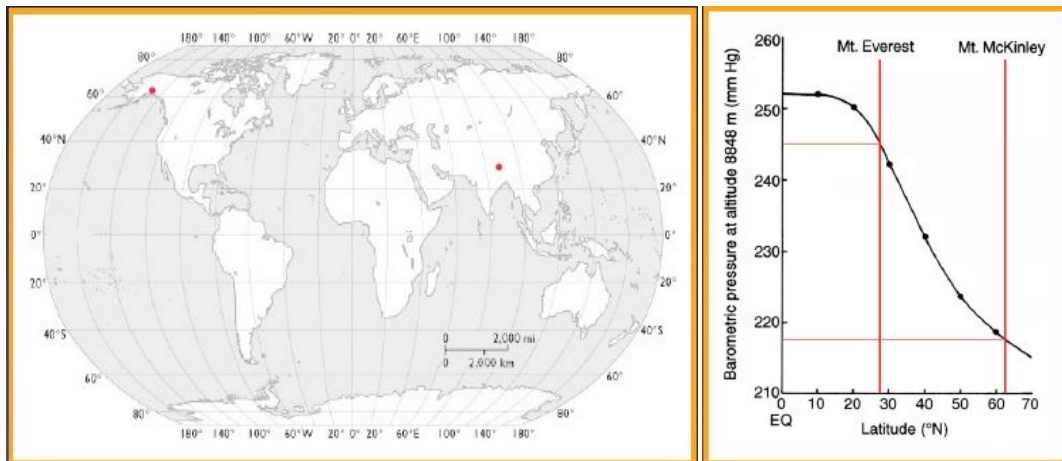
Tabla 2. Relación entre la densidad del aire, la presión atmosférica y la altitud. Adaptada de M. Renon & M. Bidegain Curso de Introducción a la Meteorología, 2010.

Altura (km)	Presión (torr/mb)	Densidad (part/cm ³ / Kg / m ³)
0	760/1013	2.5 · 10 ¹⁹ / 1,23
5	370/493	1.3 · 10 ¹⁹ / 0,63
10	180/240	7.7 · 10 ¹⁸ / 0,37

La densidad del aire, y por consiguiente la presión parcial de oxígeno, varía según la latitud, siendo mayor en el ecuador y menor en los polos, por ejemplo la presión barométrica a 6100 metros medida en el Monte Everest (Himalayas) es de 253

mm de Hg mientras que a la misma altura medida en el monte Mc Kinley (Alaska) es de 224 mm de Hg (1). Figura 3.

Figura 3 Variación de la Presión Barométrica según la Latitud. Adaptada de H.N.Hulgrew “High Altitude Medicine” 1997.

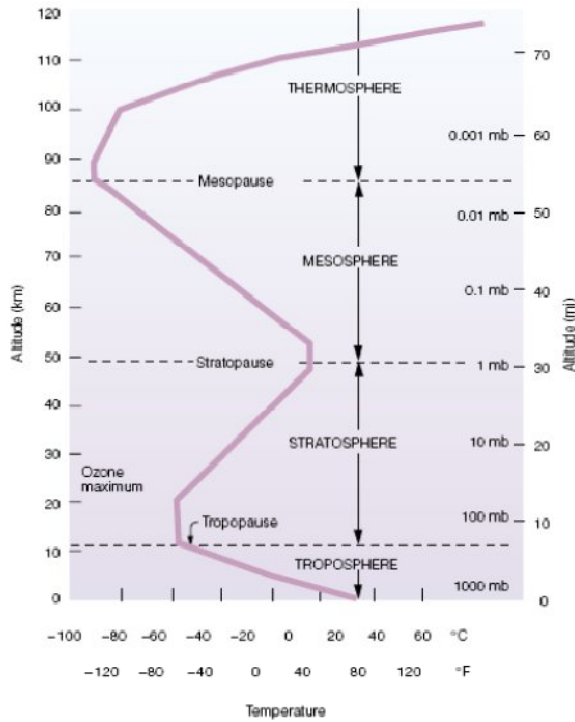


La disminución de la presión atmosférica a medida que ascendemos en altura, determina una menor fracción de oxígeno inspirado por los organismos, lo que se traduce en Hipoxia. Esta se define como la disminución de la presión parcial de oxígeno en la sangre y los tejidos, el término Hipoxemia que también utilizaremos en durante la presentación de esta tesis se refiere a la disminución del contenido de oxígeno en la sangre arterial. (1)

Variación Térmica

La temperatura no permanece constante ascendemos en altura, existiendo un Gradiente Vertical Térmico, término utilizado para referirse a la disminución progresiva de la temperatura de la superficie del planeta a medida que aumenta la altitud, esta disminución es de 0, Es de 0,65 ° C cada 100 m, pero varía según la latitud y la estación del año. (1,6 ,7) figura 4

Figura 4 Variación Térmica Vertical M. Renon & M. Bidegain Curso de Introducción a la Meteorología, 2010.



Radiación

La energía transferida desde el sol hacia los objetos se llama Energía radiante o Radiación. La radiación viaja en ondas liberando su energía cuando es absorbida por un objeto. Como estas ondas tienen propiedades eléctricas y magnéticas, se las llama ondas electromagnéticas. Las ondas electromagnéticas no precisan moléculas para propagarse. En el vacío, viajan a una velocidad constante de 300.000 Km./seg., la velocidad de la luz. La radiación solar que llega al tope de la atmósfera se encuentra en el rango de longitudes de onda de 0.2 y 4 μm (micrómetros, 1 micrómetro = $1 \cdot 10^{-6}$ m). La distribución espectral muestra que

un 7% de ella pertenece al rango ultravioleta, y el resto se divide aproximadamente entre la visible y la infrarroja. (6,7) Del punto de vista biológico e las radiaciones ionizantes y la luz ultravioleta pueden inducir graves daños en el DNA, habiéndose desarrollado durante la evolución sistemas de reparación del material genético específicos para este tipo de daño (8). La atmosfera nos protege de gran cantidad de la radiación proveniente del sol, por medio de dos mecanismos la absorción dependiente del ozono, y la dispersión mediada por el vapor de agua y el anhídrido carbónico cuyas presiones parciales disminuyen con la altitud, de modo que el nivel de radiación que se recibe aumenta al progresar la altitud. (6,7)

El paisaje

Aunque los habitas de altura comparten características climáticas comunes existen diferencias regionales significativas. En la región de los Andes Suramericanos, donde se desarrolla esta investigación, podemos reconocer dos subregiones determinadas por la altura:

- a) La zona precordillerana dominada por el macizo de los Andes, destacan en ella como hábitat humanos, los valles andinos ubicados en las laderas de la cordillera, entre 3000 y 4000 metros de altitud, y praderas de pendientes abruptas que conectan estas quebradas. Se observa un regular número de y variedad de plantas que cubren el suelo gracias a las lluvias (250 a 300 mm de agua caída entre diciembre y marzo). La fauna se compone de camélidos (llamas, alpacas, guanacos y vicuñas), roedores (vizcachas,

chinchillas) y aves (flamencos, taguas, cóndores). Esta zona permite el pastoreo y la agricultura (9,10).

- b) El altiplano ubicado sobre los 4000 metros de altitud en la cordillera de los Andes, presenta condiciones climáticas y geográficas extremas. A pesar de que en la zona caen entre 300 a 350 mm de lluvia, la rigurosidad del clima y la altura limitan el crecimiento, diversidad y abundancia de la flora y fauna. Las temperaturas alcanzan niveles de congelamiento cada noche, incluso en el verano. (9,10) El altiplano chileno presenta variaciones importantes de norte a sur, en las dos primeras regiones del país reconocemos la “Puna Seca” en comparación con la zona más húmeda alrededor del Lago Titicaca conocida como “Puna Normal”. La puna seca tiene como rasgo característico la presencia de lagos o lagunas que mantienen pequeños y pocos profundos depósitos de agua. Estos son focos de anidación y habitación de avifauna, a tal punto que cerca de un tercio de todas las aves que se conocen en Chile pertenecen a la puna seca. (9) Figura 5.

Figura 5 secuencia de fotografías de la precordillera y el altiplano de la región de Arica y Parinacota que ilustran las características ecológicas de estas zona de altura. Archivo personal del autor.



Adaptación Humana a la Altura.

Los primeros habitas de altura en ser ocupados por el ser humano parecen ser los Himalayas hace unos 20000 a 10000 años y los Andes hace unos 12000 a 10000 años, las evidencias morfológicas, fisiológicas y genético moleculares permiten afirmar que en cada una de estas regiones la selección natural actuó promoviendo mecanismos de adaptación diferentes. (11, 12, 13,14, 15). A continuación analizaremos brevemente las principales adaptaciones a los ambientes de altura:

- I. Evidencias Morfológicas: el fenotipo externo de los habitantes de altura, especialmente de los Andes, se conoce desde mediados del siglo pasado (1, 3, 10, 15, 16, 17, 18, 19): dimorfismo sexual tardío, crecimiento corporal lento y prolongado del tamaño corporal, desarrollo acelerado del tamaño torácico, tórax en barril (aumento de los diámetros torácicos, especialmente del transversal). La tabla 3 muestra la heredabilidad de las diferentes dimensiones torácicas en población Aymará de gran altura (16). Este aumento de tamaño torácico se traduce en un incremento de la capacidad pulmonar.

Tabla 3 Heredabilidad de las dimensiones torácicas en los Aymarás adaptado de J.L.Rupert & P.W.Hochachka "Genetic approaches to understanding human adaptation to altitude in the Andes". 2001.

Medida	Heredabilidad estimada , h^2
Largo del esternón	0,343**
Diámetro antero-posterior subesternal	0,286**
Diámetro antero-posterior torácico	0,280**
Circunferencia torácica en inspiración máxima	0,264**
Circunferencia torácica en reposo	0,157*
Diámetro transversal del tórax	0,145*
Diámetro antero-posterior en el manubrio esternal	0,123
Circunferencia subesternal en reposo	0,091
Estatura	0,509**
** diferencias estadísticamente significativas para $h^2 = 0$	* diferencias estadísticamente significativas para $h^2 = 0,1$

II. Evidencias Cardiorespiratorias: la condición de hipoxia propia de las grandes alturas determinan adaptaciones para captar de mejor forma el oxígeno y entregarlo de manera más eficiente a los tejidos. Como ya mencionamos la disminución de la presión barométrica determina una menor presión parcial de oxígeno ambiental, con una menor concentración de este gas a nivel alveolar y una menor saturación de la hemoglobina. (1, 10, 17, 18, 20) tabla 4. Las modificaciones morfológicas sobre el tórax y la altura permiten una mayor relación entre capacidad ventilatoria y masa corporal, los nativos de grandes alturas desarrollan corazones de mayor tamaño, a expensas del ventrículo derecho, lo que les permite suministrar una elevada presión a la arteria pulmonar, para bombear sangre a través de un sistema capilar pulmonar muy expandido.

Tabla 4. Efecto sobre la exposición a bajas presiones atmosféricas sobre las concentraciones de gases alveolares y la saturación arterial de oxígeno.

Adaptada de H. Guyton “tratado de fisiología médica” 2004.

Altitud (m)	P. Barométrica (mm Hg)	P _{o2} en el aire (mm Hg)	P _{co2} en los alvéolos (mm Hg)	P _{o2} en los alvéolos (mm Hg)	Saturación arterial de O ₂ (%)
0	760	159	40	104	97
3000	523	110	23	77	92
6000	349	73	10	53	85

La difusión del oxígeno desde el alvéolo hacia los capilares sanguíneos se encuentra aumentada, y el número de glóbulos rojos disponibles aumenta debido a una sobre producción de la hormona eritropoyetina. (1, 17, 18, 20).

Efectos a nivel mitocondrial.

Las mitocondrias son organelos subcelulares, presentes en todas las células del organismo, contienen su propio genoma, contienen componentes claves del metabolismo oxidativo y de la producción de ATP, además participan en otras funciones claves del metabolismo celular como el control de la apoptosis, detoxificación de sustancias, beta oxidación de ácidos grasos, entre otras. Su número varía según las necesidades energéticas de cada célula por ej. Representan el 80% del volumen de las neuronas, el 60% de las células musculares estriadas y el 40% de las células musculares cardíacas. Por todas estas razones las mitocondrias parecen jugar un rol clave en la adaptación de los mamíferos a la altura. Se ha encontrado un aumento en el número y tamaño de las mitocondrias de tejido muscular, adiposo, cardíaco y placentario de animales propios de habitat de altura, en animales domesticados que han sido aclimatados a la altura, fenómeno observado también en seres humanos (21, 22, 23, 24, 25).

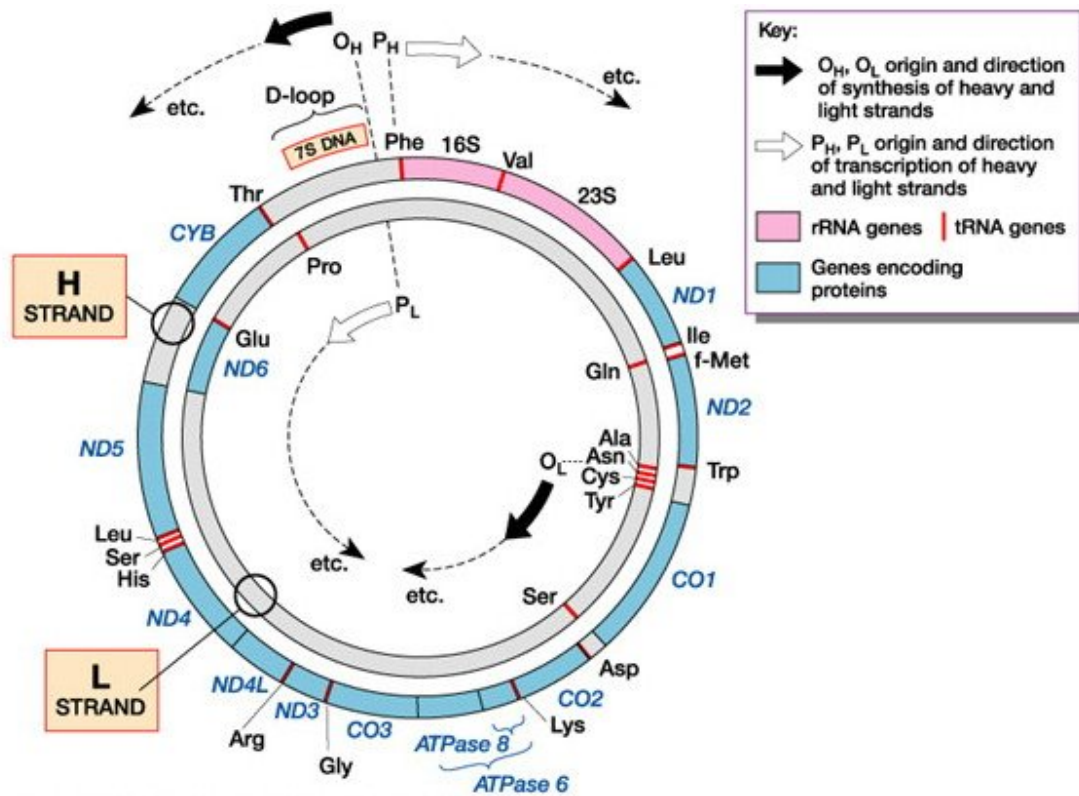
El DNA mitocondrial (mtDNA) es un material genético circular cerrado de doble cadena que se localiza en el interior de las mitocondrias celulares. Este genoma, de aproximadamente 16500 pares de bases, codifica una pequeña fracción de las proteínas mitocondriales. Las proteínas restantes del mtDNA son codificadas por el DNA nuclear (nDNA). (26,27) Las dos cadenas del mtDNA reciben el nombre de cadena L (ligera o *light*) y cadena H (pesada o *heavy*) atendiendo a su coeficiente de sedimentación. La mayor parte de las secuencias codificantes (28 genes) se encuentran en la cadena H. Estas secuencias se distribuyen en esta cadena de forma muy compactada, llegando incluso a solaparse. El mtDNA contiene

información de 38 genes: 2rRNA (12S y 16S), 22tRNA y 13 genes estructurales, los cuales codifican diferentes subunidades de los complejos enzimáticos del sistema de fosforilación oxidativa:

- Tres subunidades de la citocromo c-oxidasa (COI, II y III) (Complejo IV).
- Una subunidad de la citocromo b (cyt b) óxido-reductasa (complejo III).
- Siete subunidades (ND-1, 2, 3, 4, 4L, 5 y 6) del complejo NADH deshidrogenasa (Complejo I).
- 2 subunidades (6 y 8) del complejo ATP sintetasa (Complejo V).

La región mayor no codificante, conocida como región control o *D-Loop*, ocupa 1122 pares de bases y se sitúa entre el gen que codifica para el RNA de transferencia de la prolina y el de la fenilalanina. En la región control se localizan el origen de replicación de la cadena H, los promotores para la transcripción de las dos hebras (PL y PH), dos lugares de unión de factores de transcripción (Tfam), tres bloques de secuencias conservados asociados con el inicio de la replicación (CSBI, II y III) y las secuencias asociadas a la terminación de cadenas (TAS) (26, 27, 28). La región control destaca por su elevada tasa de mutación, aproximadamente 10 veces mayor que en las regiones codificantes y por su elevada variabilidad intrapoblacional. Esta variabilidad se concentra en tres regiones o segmentos hipervariables: HVSI (posiciones 16024-16365), HVSII (posiciones 73-340) y HVSIII (posiciones 438-574). La más polimórfica es la HVSI por lo que ha sido muy empleada por la Antropología, la Genética y la Medicina Forense (26, 27, 28, 29, 30) figura 6.

Figura 6. Organización del genoma mitocondrial humano modificada R. Robinson “Genetics” 1ra edición 2003.



Las variaciones del mtDNA son aparentemente neutras desde el punto de vista evolutivo, sin embargo estudios recientes sugieren que podría existir ventajas selectivas de ciertos haplogrupos de mtDNA para los hábitat de altura. P. Fontecillas et cols. han demostrado en un tipo de zarigüeya (*Crocidura Rusula*) una capacidad de termogénesis diferencial en individuos conciertos haplogrupos de mtDNA, capacidad que se relaciona con la altitud a la que se encuentran estos animales, indicando una adaptación selectiva (30) En humanos J.E.Myres et cols. describieron que madres portadoras del haplogrupo B mt DNA tenían una menor

mortalidad neonatal comparadas con madres portadoras de otros haplogrupos, en la región de Denver Colorado, situada a más de 2500 metros (31).

Efectos a nivel peso del recién nacido.

Las poblaciones humanas difieren entre sí respecto a las variables auxológicas, incluyendo el peso del recién nacido (33, 34). Estas diferencias obedecen a un amplio abanico de factores genéticos y ambientales.

El crecimiento y desarrollo humano es el producto de la interacción continua y compleja de los genes entre sí y con las diferentes condiciones ambientales en las que cada población evoluciona. El crecimiento del ser humano no debe visualizarse como un proceso rígido de acuerdo a un plan genético determinado, sino más bien como un fenómeno biológico dinámico, que permite a los individuos y a las poblaciones acomodarse a una amplia gama de condiciones ambientales, confiriendo a la especie una gran ventaja adaptativa, difícilmente encontrada en otras especies, debida precisamente a la plasticidad del fenotipo (34, 35, 36).

El peso de nacimiento no sólo es una medida del crecimiento que ha tenido lugar durante la vida prenatal, es también un buen indicador de salud pre y postnatal, tanto en lo que respecta a los parámetros auxológicos, como a los aspectos cognitivos, motores, psicológicos y lingüísticos (33, 34, 35, 36, 37). Como he mencionado el peso de nacimiento es afectado por una serie de factores genéticos y ambientales (tabla 5), entre ellos destacan:

- a) La edad gestacional: el crecimiento del feto humano no es constante durante la gestación, experimentando de manera exponencial después del segundo semestre de gestación (35,37).
- b) Nutrición: tanto la multiplicación, como el aumento de tamaño celular (hiperplasia e hipertrofia) dependen de una adecuada suplementación de nutrientes, por lo que el peso de nacimiento se verá afectado por el estado nutricional previo de la madre, de los aportes recibidos durante la gestación situación que se evalúa mediante la antropometría materna (peso previo y ganancia o pérdida de peso post gestación) (33,34, 37).
- c) Factores demográficos: se ha demostrado que factores como la paridad, el orden de nacimiento y la edad materna influyen sobre el peso del recién nacido (33, 34, 35, 36, 37).
- d) Patologías: como las infecciones intrauterinas y aquellas que reducen el flujo útero placentario pueden reducir el peso de nacimiento (37).
- e) Etnia. Se han documentado diferencias del peso de nacimiento entre casi todos los grupos étnicos de la especie humana, a tal punto que la Organización Mundial de la Salud recomienda que se construyan estándares propios para cada uno de los grupos étnicos existentes (33, 34, 35).
- f) Altura : desde mediados del siglo pasado se ha reportado una significativa reducción del peso de los recién nacidos, cuando la gestación se desarrollaba por sobre los 2500 metros de altitud (1, 3, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 33, 34, 38, 39, 40, 41, 42) , situación que se repetía tanto

en animales de crianza, como en los originarios de altura (17, 18, 22, 23). La reducción del tamaño de los recién nacidos fue aceptada como un dogma de la fisiología de altura hasta finales del siglo XX, cuando empiezan a publicarse trabajos que sugieren que esta disminución del peso del recién nacido en altura sería menor de lo esperado en aquellos grupos étnicos originarios de estas regiones (43, 44, 45, 46), a demás la mayoría de las investigaciones sobre las variaciones del peso de los recién nacidos en altura se desarrollan en países con bajos índices de desarrollo, lo que podría influir sobre esta variable auxológica (47, 48).

Tabla 5 factores que afectan el Peso del Recién Nacido.

Factores de la Gestación	Edad gestacional
	Infecciones y patologías obstétricas.
	Uso de fármacos o sustancias por la madre (tabaco, alcohol, cafeína, cocaína, etc).
Factores nutricionales	Estado Nutricional previo de la Madre
	Ingesta adecuada de nutrientes
Factores demográficos	Edad materna
	Paridad previa
	Orden de nacimiento
Factores ambientales	Altitud
Factores socioeconómicos	Adecuados control del embarazo y asistencia del parto.
	Nivel educacional materno.
	Nivel de ingreso del grupo familiar.

Efectos a nivel placentario

Frisancho describió que las placentas de los recién nacidos a gran altura, eran significativamente más grandes que las encontradas en a nivel del mar (3, 17, 18,19), situación que también se ha observado en animales (22, 23, 49). A demás se ha demostrado que a medida que se haciende en altura se observa un menor flujo sanguíneo pélvico en embarazadas (50, 51) y una mayor concentración de mitocondrias en el tejido placentario (21, 25). Recientemente se ha reportado que el aumento del tamaño placentario seria menor en grupos étnicos propios de la altura (43, 52), identificándose a demás un gen, el EPAS1, que participa en la vía de respuesta de los tejidos (respiratorios, cardiovascular y placentario) a la hipoxia, como el primer ejemplo de selección natural completamente demostrada a la altura (53).

Etnia Aymará como modelo de estudio de la adaptación a la altura.

Como mencione al principio de esta discusión, las poblaciones andinas se encuentran entre los grupos humanos más antiguos en poblar ambientes de altura, situándose su llegada a los andes alrededor de 12000 a 10000 años atrás, han transcurrido unas 400 generaciones de 25 años, desde entonces. Sin embargo, los actuales habitantes de los andes difieren de aquellos primitivos paleoindios, cazadores recolectores que llegaron a la región andina central desde los llanos amazónicos y ascendiendo desde la costa pacífica (10,54, 55). Alrededor de unos 7000 a 8000 años antes del presente se vivió en la región andina la revolución agro ganadera, dejando los hombres de estas tierras la trashumancia, para

constituir poblados, que conducirían al desarrollo de ciudades e imperios (9). Dentro de las etnias precolombianas supervivientes hasta la actualidad destaca el pueblo Aymará, cuyos orígenes se remontan según algunos autores al imperio Tiwanaku entre el 200 a.c. al 1200 d.c, la etnia aymara surge de continuas migraciones ocurridas durante el desarrollo y caída de este imperio (9, 10). A la llegada de los conquistadores españoles la población de esta etnia se distribuía en el Qollasuyu (región de los estados Aymarás, ubicado en el sur del Perú, oeste de Bolivia, norte de Chile y Argentina), distribución que no ha variado hasta la actualidad (9, 10, 16) . Figura 7.

Figura 7 Distribución de la etnia Aymará



La población actual de este grupo étnico es de alrededor de 1400000 a 1600000, siendo uno de los grupos indígenas más numerosos de la región andina. En nuestro país son la segunda etnia orinaría más numerosa, después de los mapuches, su número se eleva a cerca de 48000 según el último censo nacional, distribuyéndose en el altiplano y las zonas andinas de la región de Arica y Parinacota (56). Sin embargo su situación sanitaria es poco conocida ya que las cifras que maneja el servicio de salud de la XV región no hacen distinción por el grupo étnico. (57)

La actual población aymará difiere de la presente al momento de la conquista española, así se estima que el porcentaje de mezcla caucásica contemporánea es de un 8 % para la población aymará (16). Estos valores pueden variar presumiblemente según la cercanía de ambos grupos étnicos (indígena y caucásicos) y de los marcadores genéticos utilizados para evaluar la mezcla étnica; sin embargo la población aymará tiene, aparentemente, un menor porcentaje de mezcla caucásica de los grupos andinos suramericanos lo que la convierte en un grupo de gran interés para el estudio de la adaptación humana a la altura.

Estudios de etnicidad en población aymará

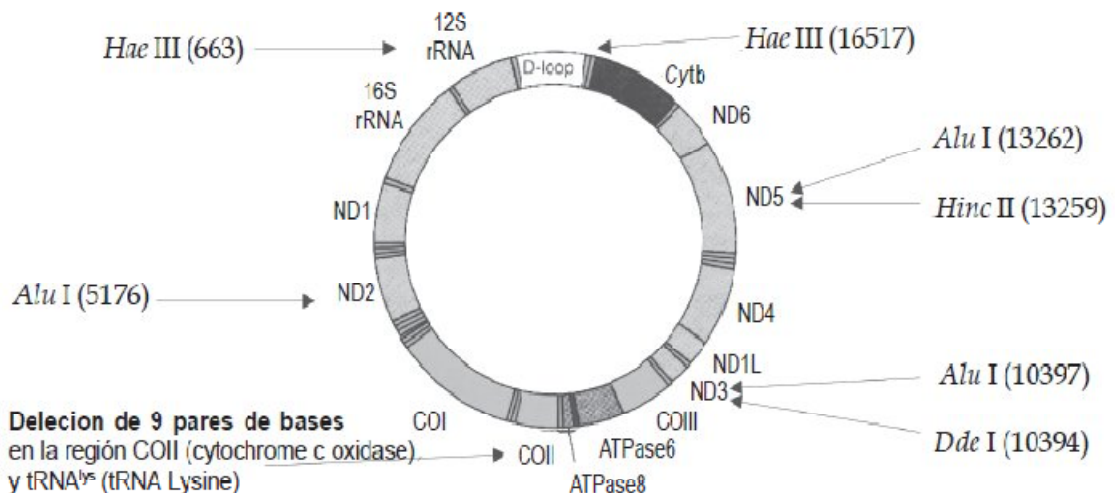
Desde el punto de vista bio-antropológico definir un grupo étnico no es una tarea sencilla, se han utilizado marcadores culturales como la lengua hablada por un grupo poblacional, el origen de los apellidos es otra herramienta para el estudio de pertenencia a una determinada etnia. La genética humana desde mediados del siglo XX a contribuido a este campo del conocimiento, a través del estudio de

marcadores biológicos de etnicidad, los primeros estudios se basaron en marcadores como los grupos sanguíneos, evolucionando actualmente a la utilización de marcadores moleculares como los estudios de mtDNA (58).

El mtDNA humano tiene características únicas que lo hacen muy apropiado para estudios microevolutivos. Posee una alta tasa de mutación (5 a 10 veces mayor a la del DNA nuclear), no sufre de recombinación génica y tiene una transmisión matrilineal. El estudio de los polimorfismos del mtDNA fue abordado inicialmente mediante el aislamiento de éste y su posterior digestión mediante un conjunto de 9 a 12 enzimas de restricción. EL análisis de los patrones de restricción demostró la existencia de un número de sitios polimórficos estables, algunos de los cuales se transmitían juntos constituyendo haplotipos. Algunos de estos haplotipos aparecen con mayor frecuencia en determinados grupos étnicos, constituyéndose en marcadores poblacionales. Posteriormente se analizaron las regiones hipervariables de I y II del D-loop información que ha complementado el estudio de los segmentos de restricción, permitiendo rastrear el origen de la especie hasta el África subsahariana, y seguir su viaje por el planeta (55,58). La mayoría de los haplogrupos son continente específico. En África sobre el 70% de los linajes mitocondriales subsaharianos pertenecen al haplogrupo L caracterizado por la ganancia de un sitio para la enzima HpaI en la posición 3592. En Asia cerca del 55% de los asiáticos del este y siberianos son miembros del haplogrupo M, caracterizado por la ganancia de un sitio Alu I en la posición 10397; este haplogrupo se divide en los subhaplogrupos C, D, G y E. La mayoría de los linajes mitocondriales asiáticos restantes caen dentro de los haplogrupos A, B, y F. En

Europa cuatro haplogrupos principales H, I, J y K agrupan a más del 60% de los linajes mitocondriales. En América al partir del análisis de con enzimas de restricción se determino que las variantes del mtDNA obtenidas de poblaciones amerindias contemporáneas caen dentro de cuatro grupos, constituidos por linajes relacionados. Cada uno de estos grupos o haplogrupos puede ser caracterizado por un marcador de mtDNA específico: la ganancia de un sitio restricción para la enzima *HaeIII* en la posición 663 para el haplogrupo A, la deleción 9 pb en la región intergénica COII/tRNA^{lys} para el haplogrupo B, la pérdida de un sitio para la enzima *HincII* en la posición 13259 para el Haplogrupo C y la pérdida de un sitio para la enzima *AluI* en posición 5176 para el haplogrupo D (58,59) figura 8.

Figura 8. Sitios polimórficos (RFLPs con sus respectivas enzimas de restricción) que se analizan para determinar las variantes mtDNA de poblaciones asiáticas y amerindias, adaptado de Sandoval et al. 2004



La distribución de las frecuencias para estos cuatro haplogrupos varía considerablemente a lo largo del continente americano. En Norteamérica el haplogrupo A es muy frecuente, principalmente en el noreste, disminuyendo progresivamente su frecuencia hacia el sur. El haplogrupo B por su parte aparece frecuente en la región sur occidental de Norteamérica, mientras que los haplogrupos C y D son bastantes más infrecuentes en este subcontinente. En Sudamérica la frecuencia de los haplogrupos C y D aumenta progresivamente hasta fijarse en el extremo sur. Un comportamiento distinto presenta el haplogrupo B, que es extremadamente frecuente en la región altiplánica y menos frecuente hacia los extremos del continente (58,59,60).

La distribución de los haplogrupos de mtDNA en la población aymará han sido estudiados por varios grupos observándose en que en el área del lago Titicaca, lugar de origen del imperio Tiwanako, la frecuencia del haplogrupo B es de un 100% (59). En la población aymará chilena varios trabajos han estudiado la distribución de los haplogrupos de mtDNA, reportándose un predominio del haplogrupo B, en la tabla 6 se resumen los datos reportados hasta la fecha (58, 59, 60, 61).

Tabla 6 Distribución de haplogrupos de mtDNA en población aymará de Chile, y en otros grupos indígenas nacionales. Adatado de ¹F.Rothhammer & E. Llop. ²H. Henríquez et cols.

Población	Hap A	Hap B	Hap C	Hap D	n°
Aymará ¹	0,070	0,680	0,122	0,128	172
Aymará ¹	0,067	0,575	0,183	0,158	120
Aymará ²	0,070	0,630	0,150	0,140	292
Mapuche ¹	0	0,072	0,441	0,487	111
Yamana ¹	0	0	0,48	0,52	21

Hipótesis

1. La población aymará presenta una prolongada exposición al hábitat de altura que se traduce en una adaptación a este medio ambiente, expresada como un mejor peso, talla y circunferencia craneal de los recién nacidos, comparado con otros grupos étnicos propios de zonas bajas al exponerse a altura.
2. La reducción del peso, talla, circunferencia craneal de los recién nacidos aymará reportados en Perú y Bolivia obedecen a condiciones ambientales propias del subdesarrollo imperantes en estos países.
3. Existe una relación entre la mayor frecuencia del haplogrupo B y un mejor resultado perinatal.

Objetivos Generales

1. Demostrar que la población aymará de la región de Arica y Parinacota presenta una menor reducción del peso, talla y circunferencia craneana de los recién nacidos, comparados con otros grupos étnicos originarios de zonas bajas, al exponerse a altura.
2. Demostrar que el reducido tamaño de los recién nacidos aymará reportados en las zonas andinas de Perú, Bolivia y norte de Argentina, obedecen a condiciones ambientales propias del subdesarrollo y no a un efecto biológico de la condición de altura.
3. Demostrar que existe un gradiente de distribución en la frecuencia del haplogrupo B del mtDNA en la población aymará de la región de Arica y Parinacota y que este gradiente se relaciona con un mejor resultado perinatal en hijos de madres que viven a gran altura.

Objetivos Específicos.

1. Crear una base de datos con los parámetros clínicos de todos los recién nacidos en la región de Arica y Parinacota, separados por su origen étnico y altitud del lugar donde residen.
2. Comparar los resultados perinatales de los hijos de las madres estudiadas con los de la población aymará que reside a nivel del mar, con la población general y con los de otras poblaciones de altura.
3. Caracterizar etnográficamente a las madres, y sus hijos, que se declaran aymarás y que nacen en la región de Arica y Parinacota, utilizando el origen de los apellidos, el grupo sanguíneo y los haplogrupos mtDNA.
4. Observar la variación de los resultados perinatales según la altitud donde viven las madres caracterizadas como aymarás de este estudio.
5. Evaluar la frecuencia de los haplogrupos de DNA mitocondrial en las madres aymarás de la región de Arica y Parinacota.
6. Evaluar la asociación entre el haplogrupo B del DNA mitocondrial y las variables perinatales estudiadas.

Materiales y métodos

Evaluación Bioética.

La presente investigación se enmarca en las directrices para investigación en humanos de la Facultad de Medicina, respetando todos los acuerdos de bioética internacionales firmados por nuestro país. Esta investigación fue aprobada por el Comité Ético Científico del Ministerio de Salud, para la zona norte con sede en Coquimbo el 20 de julio del 2007, siendo posteriormente ratificado por el comité de bioética del Servicio de Salud de la región de Arica y Parinacota, y por el comité de bioética del Hospital Dr. Juan Noé Crevani.

Muestra

Según cifras del Servicio de Salud Arica el 99,6% de los partos que ocurren en la Región de Arica y Parinacota ocurren institucionalizado (57), ya sea en el Hospital Dr. Juan Noé Crevani o en instituciones privadas de la ciudad de Arica. Para la creación de la base de datos de resultado perinatal se revisó el libro de partos del hospital Dr. Juan Noé Crevani, registrando todos los partos ocurridos entre febrero del 2004 y diciembre 2007, se separaron 3 grupos étnicos según el origen de los apellidos de la madre (aymará, no aymará y mapuche), se los subdividió según la altitud de su residencia y la presencia de uno o dos apellidos aymará. Figura 9. Registrándose datos referentes a las condiciones socio-biológicas de las madres y los resultados perinatales de sus vástagos, los parámetros estudiados se detallan en la tabla número 7.

Figura 9. Región de Arica y Parinacota perfil topográfico. Adaptado de

www.educarchile.cl

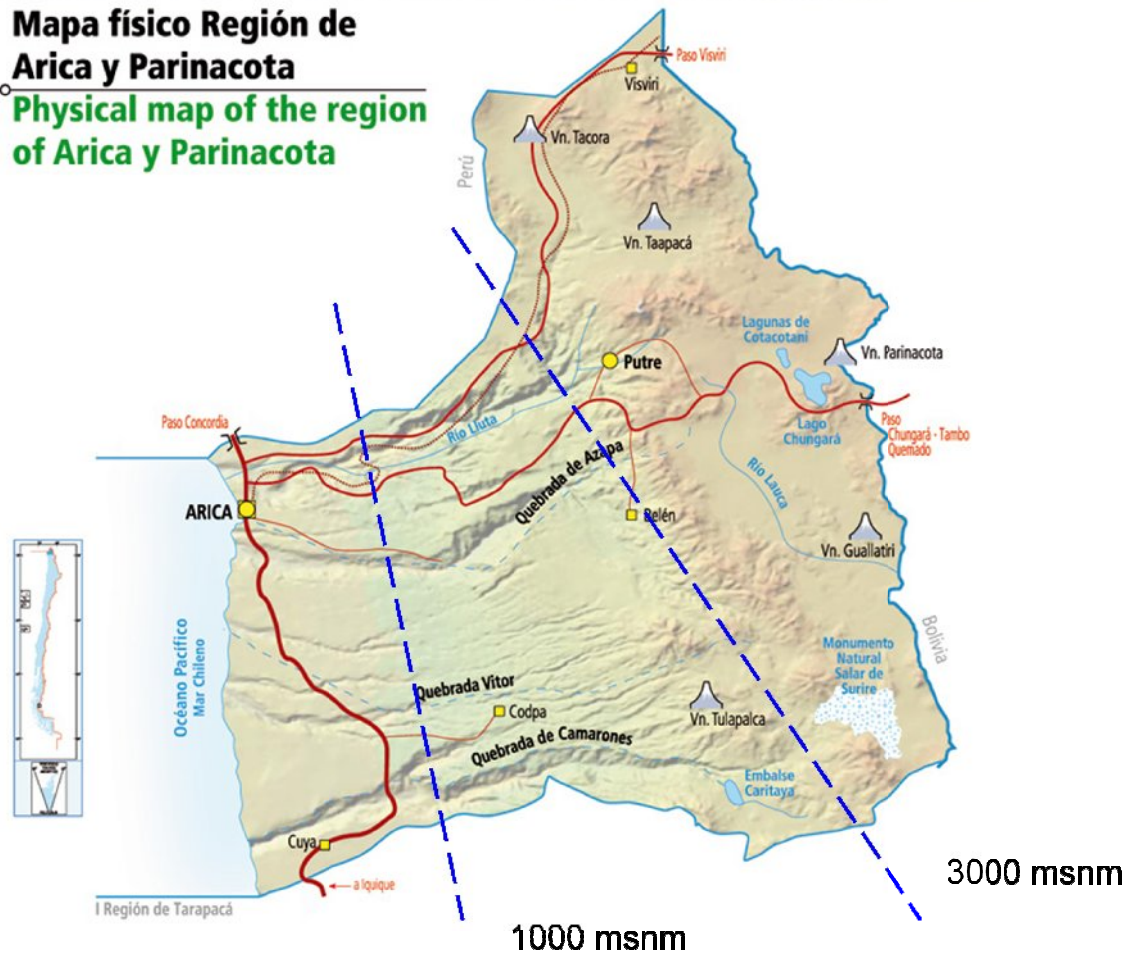


Tabla 7 Parámetros obtenidos del registro del libro de partos del Hospital de Arica.

Variable
• Apellidos de la madre.
• Previsión.
• Edad materna.
• Lugar del parto.
• Tipo de parto.
• Causa de cesárea.
• Resultado perinatal (Recién nacido vivo o muerto).
• Número de recién nacidos por parto.
• Sexo del recién nacido.
• Edad gestacional obstétrica.
• Edad gestacional pediátrica.
• Peso del recién nacido.
• Talla del recién nacido.
• Circunferencia craneal del recién nacido.
• Índice ponderal.
• Puntaje de APGAR al minuto y a los 5 minutos.

Para la evacuación de Haplogrupos de mtDNA se han tomado muestras de sangre de mujeres que se declaran aymará que acuden a la atención de su parto en el hospital de Arica y que residen entre los 500 y los 6000 metros de altitud, previa obtención del consentimiento informado (figura 10).

Figura 10 Consentimiento informado para participar en la investigación.

UNIVERSIDAD DE TARAPACA | UNIVERSIDAD DE CHILE FACULTAD DE MEDICINA | IAI INSTITUTO DE ALTA INVESTIGACION

Anexo 1
Consentimiento Informado para la Participación en el Proyecto "Estudio de polimorfismos del DNA mitocondrial y su relación con variables de adaptación a la altura en recién nacidos aymaras en la Región de Arica y Parinacota"

Investigadores Responsables:
Dr. Rodrigo Barra (1,2), Dr. Francisco Rothhammer, (1,2) Dr. Felipe Gajardo (3).
(1) Programa de Genética Humana, ICBM, Facultad de Medicina, U. de Chile.
(2) Instituto de Alta Investigación de la Universidad de Tarapacá.
(3) Hospital Dr. Juan Moa Urvani.

Estimada señora estamos realizando un estudio sobre la adaptación a la altura de la etnia aymará, para esto necesitamos obtener información de madre y sus hijos recién nacidos de distintas localidades de la región.
Para ello le solicitamos autorizar la extracción de una pequeña muestra de sangre de 0,5 ml, cuando se le realicen otras extracciones, necesarias para el control de su embarazo. Esto no significa un nuevo pinchazo o riesgo alguno para UD. Ni para su bebé, a demás se obtendrán datos clínicos de su ficha medica.
Participar en este estudio no le demandará a UD. ningún gasto, tampoco una compensación económica.
Toda la información obtenida será estrictamente confidencial y será conocida sólo por los investigadores.

UD. es libre de aceptar o rechazar su participación en este estudio.

Agradecemos su colaboración que permitirá aportar una valiosa información en el presente estudio.
Si desea más información no dude en preguntar a: Dr. Rodrigo Barra E., a los fonos: 255371 y 230334, o al correo electrónico rbarra@med.uchile.cl Investigador responsable.
Le atenderemos gustosamente.

CONSENTIMIENTO

- He leído y comprendido la información relativa al estudio es que se me invita a participar.
- He podido realizar todas las preguntas que he considerado importantes.
- Doy mi consentimiento para mi participación en este estudio.

Nombre y firma del paciente: _____
Nombre y firma del investigador: _____
Fecha: _____
Fecha: _____
Numero de ficha: _____

Calle Antofagasta Nº1520, Casilla 6-D, Teléfonos: (56-58) 255371 – 230334, e-mail: iaic@utdtar.cl, Arica -Chile

Las muestras obtenidas fueron almacenadas en el laboratorio de genómica andina del Instituto de Alta Investigación de la Universidad de Tarapacá y desde allí fueron trasladadas a la Facultad de Medicina de la U. de Chile, donde se tipificaron los haplogrupos de mtDNA. El DNA total fue extraído a

partir de linfocitos de la sangre muestreada según el protocolo de D.K Lahiri y cols, 1991 (58). La amplificación de las cuatro regiones polimórficas del mtDNA que definen los cuatro haplogrupos característicos de las poblaciones amerindias se realizó mediante técnica de PCR. Con este fin se utilizaron las parejas de partidores descritos por Moraga y cols. (2000)(61) La reacción de amplificación fue realizada en un volumen final de 50 μ l, conteniendo 300 ng de DNA genómico, una unidad Taq DNA polimerasa (promega), 25 pmoles de cada partidor, 200nM de cada desoxinucleótico y el tampón suministrado por la empresa. Las muestras fueron procesadas bajo las siguientes condiciones de PCR: un ciclo de denaturación inicial a 95 °C por 5 min, seguido por 30 ciclos de 95 °C por 1 min, 55 °C por 1 min y 72 °C por 1 min. Finalmente un ciclo de extensión final a 72 °C por 5 min. Los haplogrupos A, C y D fueron analizados por digestión de enzimas de restricción respectivas, usando Hae III para el Haplogrupo A, Hinc II para el Haplogrupo C y Alu I para el haplogrupo D. El resultado de la digestión con enzimas de restricción así como el producto de PCR que incluye la región intergénica V, que define el haplogrupo B, fueron analizadas por electroforesis en gel NuSieve-Agarosa al 3% (FMC bioProducts). Figuras 11, 12,13 y 14.

Figura 11. Estudio de haplogrupo A, de las primeras 30 muestras, digestión con Hae III.

HAPLOTIPO A

La muestra 22, es A

Corte es A

No corte es No A

Marcador de 25 pb

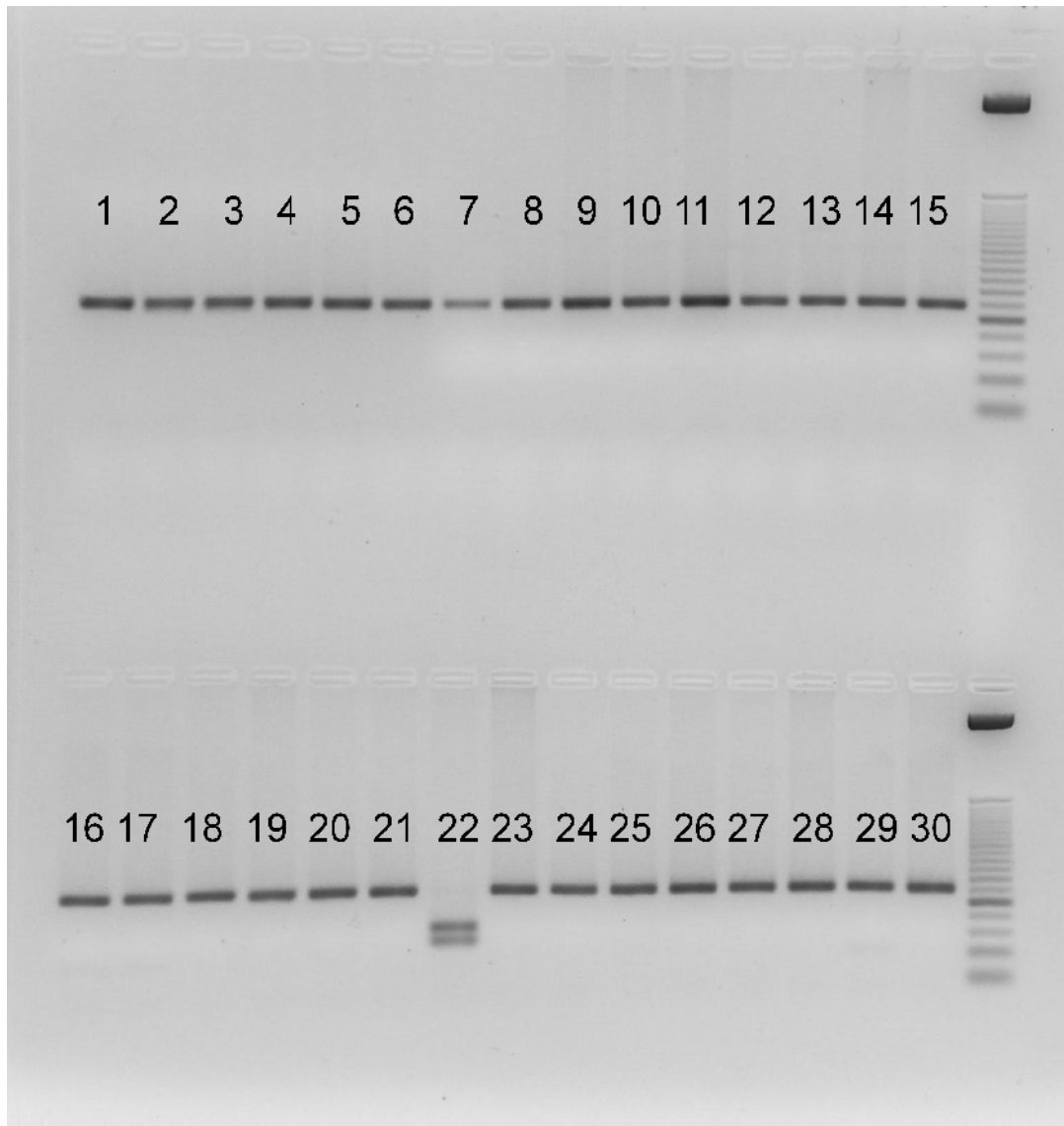


Figura 12. Estudio de haplogrupo B, de las primeras 30 muestras, producto de PCR de región intergénica V.

HAPLOTIPO B

Todos son B, excepto las X

Delecion es B

No Delecion de No B

Marcador de 25 pb

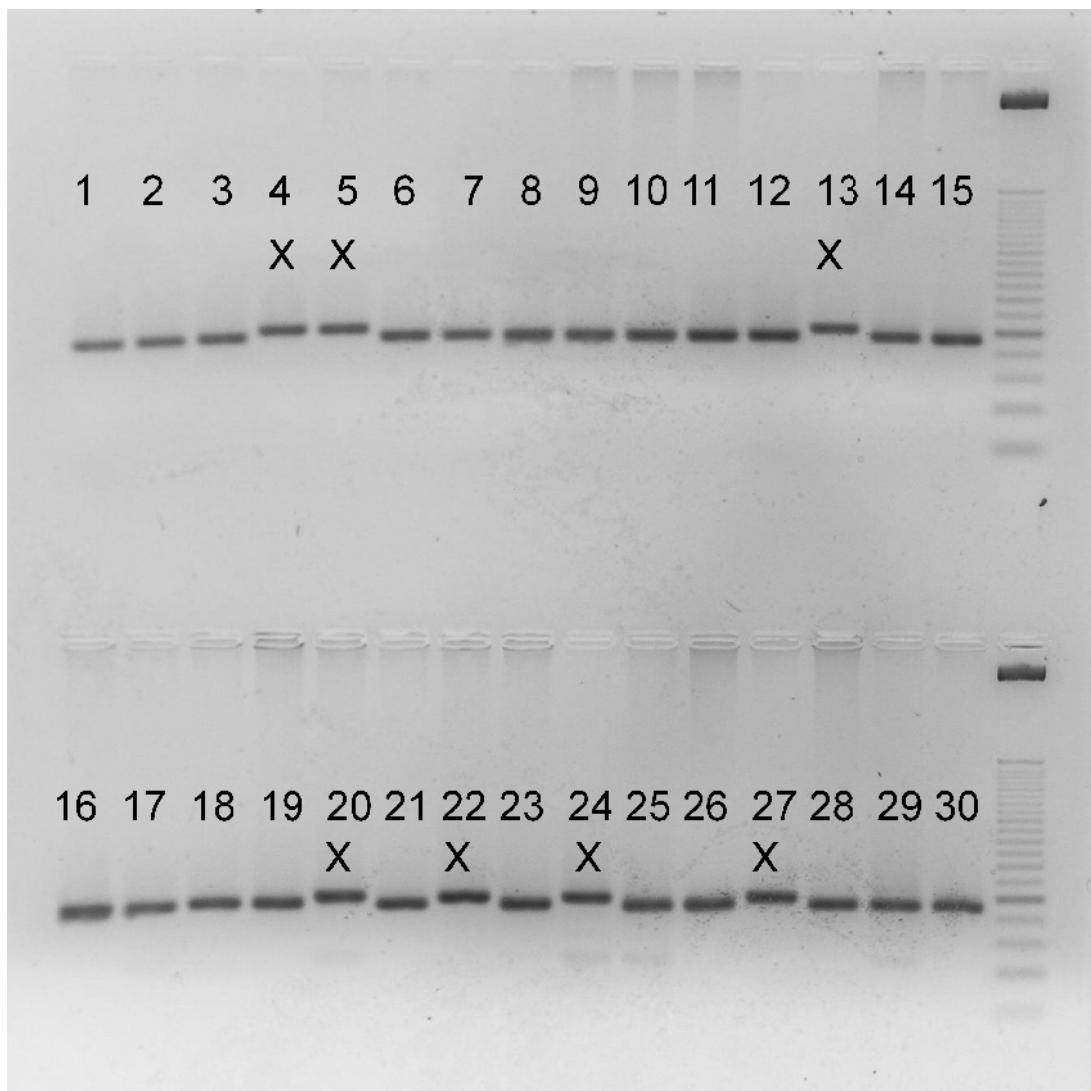


Figura13. Estudio de haplogrupo C, de las primeras 30 muestras, digestión con Hinc II.

HAPLOTIPO C

Hay 4 muestras C

Corte es No C

No corte es C

Marcador de 25 pb

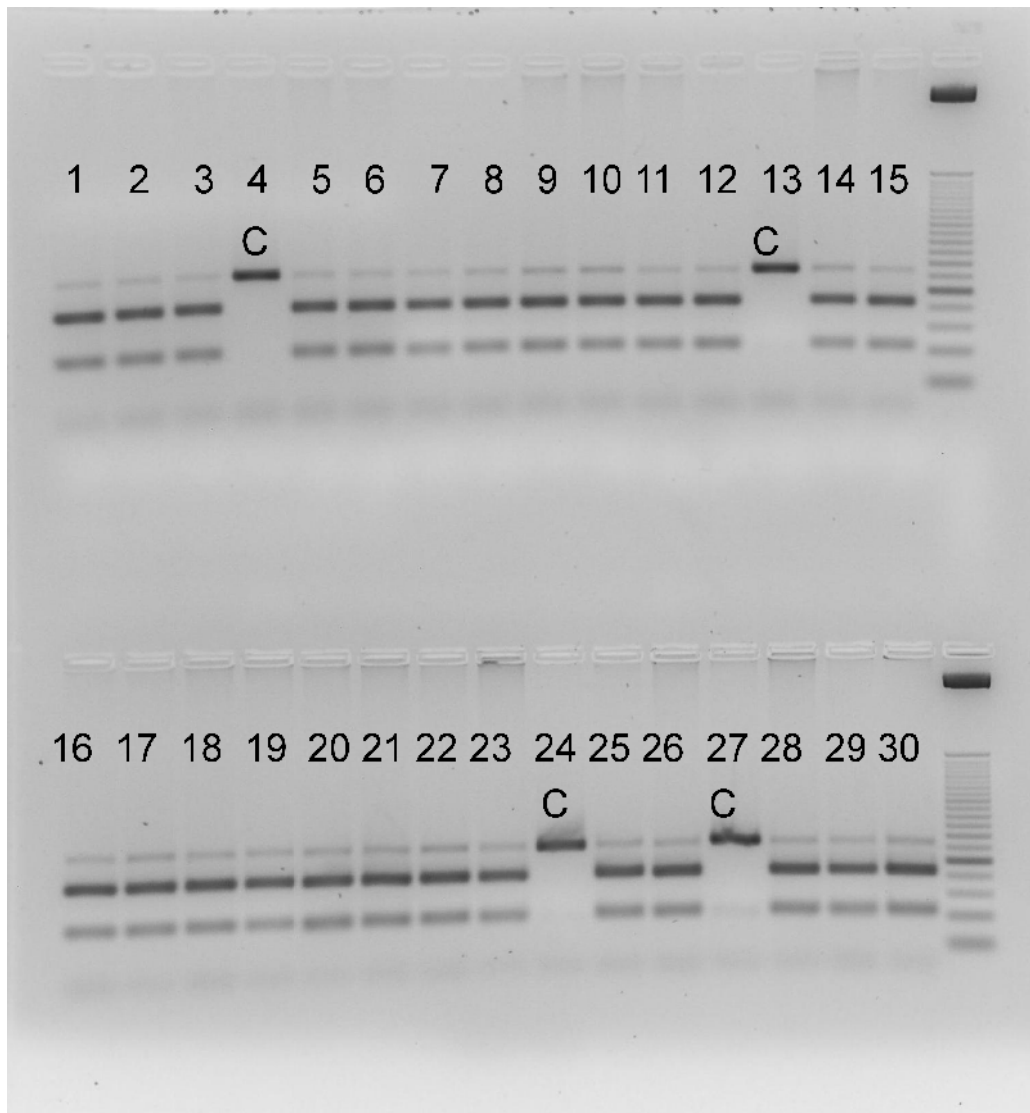


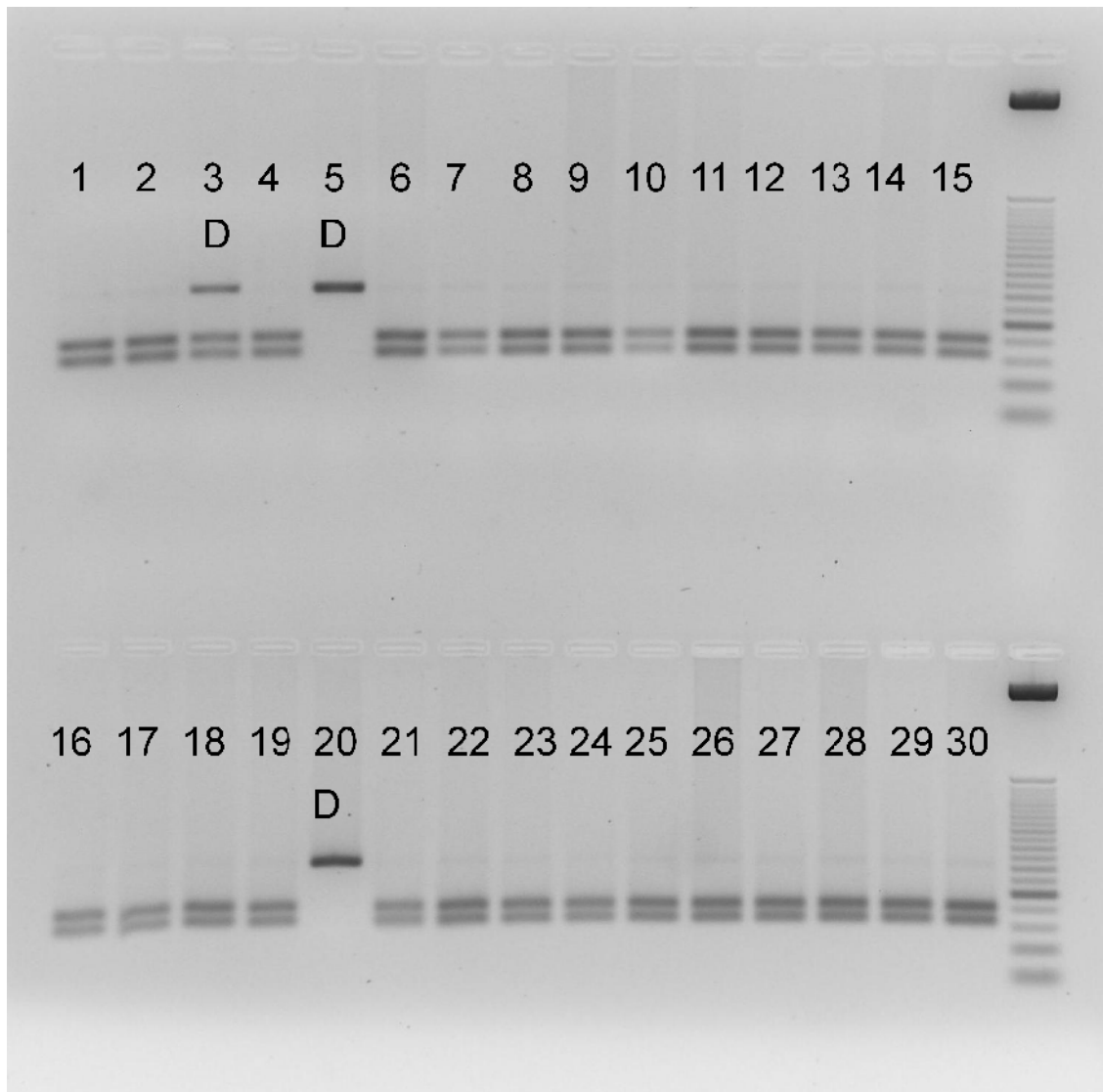
Figura14. Estudio de haplogrupo D, de las primeras 30 muestras, digestión con Alu I.

HAPLOTIPO D

Hay 2 muestras D

Corte es No D

No corte es D



La etnicidad de las madres y sus hijos fue evaluada mediante tres parámetros:

- a) El estudio de los apellidos de las madres (los dos paternos y los dos maternos) y de los padres (cuando se consignaba) con los publicados en el Diccionario Aymará- Castellano de Manuel De Lucca D. editado por la Comisión de Alfabetización y Literatura de Bolivia 1983, en el listado de apellidos aymará Jaya Mara Aru, publicación on line de la Universidad de Tarapacá y en Vocabulario de la Lengua Aymará de Ludovico Bertonio editado por La Compañía de Jesús 1612. (61, 62, 63).
- b) Evaluación de la frecuencia del grupo sanguíneo ABO, en las madres y sus hijos, comparando los resultados con los datos reportados previamente para población aymará chilena (58,64).
- c) Evaluación de la frecuencia de los haplogrupos de mtDNA, comparando los resultados con lo descrito para otras poblaciones aymará y aborígenes (53, 54, 55, 58, 59, 60).

Los datos Bio-sociales y perinatales fueron obtenidos desde las fichas clínicas de las mujeres que accedieron participar permitiendo la extracción del mtDNA, en la tabla 8.

Tabla 8 Variables analizadas en las madres de las que se obtuvo el mtDNA.

Variable
• Apellidos del padre de la madre.
• Apellidos de la Madre de la madre.
• Apellidos del padre.
• Previsión materna.
• Años de escolaridad materna.
• Estado civil.
• Actividad materna.
• Edad materna.
• Peso materno pre y post embarazo.
• IMC pre y post embarazo
• Patología durante el embarazo.
• Paridad.
• Hcto/ Hb maternos al final del embarazo.
• Grupo sanguíneo ABO de la madre y el hijo.
• Lugar del parto.
• Tipo de parto.
• Causa de cesárea.
• Resultado perinatal (Recién nacido vivo o muerto).
• Número de recién nacidos por parto.
• Sexo del recién nacido.
• Edad gestacional obstétrica.
• Edad gestacional pediátrica.
• Peso del recién nacido.
• Talla del recién nacido.
• Circunferencia craneal del recién nacido.
• Peso de la placenta.
• Puntaje de APGAR al minuto y a los 5 minutos.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de las diferentes variables estudiadas, se utilizó el software estadístico Prisma 5.0®, se estimaron medias, desviaciones estándar, se realizaron test de Anova y de Wilcoxon según fue necesario.

Resultados

Resultados de la primera etapa

A continuación se presentan los datos obtenidos de la revisión del libro de partos del hospital Dr. Juan Noé Crevani, evaluando todos los nacimientos ocurridos entre febrero del 2004 y diciembre 2007, se separaron 3 grupos étnicos según el origen de los apellidos de la madre (aymará, no aymará y mapuche), se los subdividió según la altitud de su residencia y la presencia de uno o dos apellidos aymará. Durante este período se registraron 6981 partos las siguientes tablas y graficas muestran los resultados obtenidos.

Tabla 9. Distribución de los diferentes grupos estudiados periodo 2004- 2007.

Grupo	N°	%
No aymarás a nivel del mar	4994	71,54
No aymarás 500 a 2000 msnm	81	0,12
1 apellido aymarás a nivel del mar	879	12,59
2 apellidos aymarás a nivel del mar	471	6,75
1 apellido aymarás de 500 a 1000 msnm	215	3,08
2 apellidos aymarás de 500 a 1000 msnm	199	2,85
1 apellido aymarás de 1000 a 3000 msnm	25	0,36
2 apellidos aymarás de 1000 a 3000 msnm	9	0,13
1 apellido aymarás de 3000 a 6000 msnm	37	0,53
2 apellidos aymarás de 3000 a 6000 msnm	15	0,21
Mapuches a nivel del mar	56	0,8
total	6981	100

Figura 15. Distribución de los diferentes grupos estudiados periodo 2004- 2007.

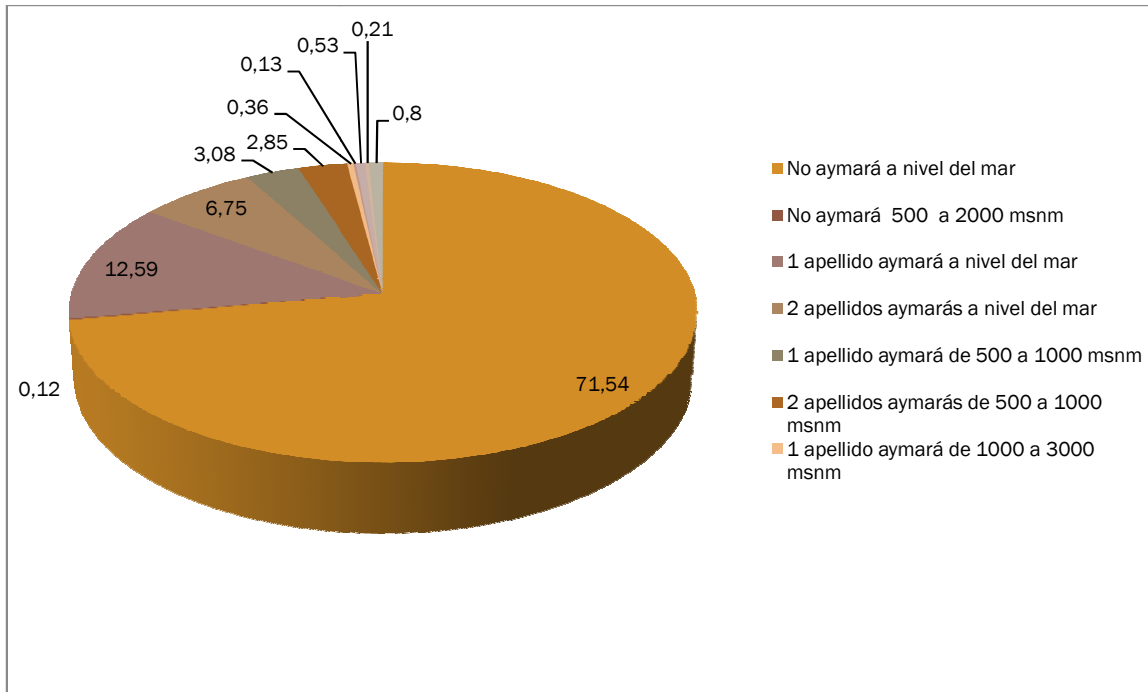


Tabla 10. Distribución según previsión materna y altitud de residencia.

Tabla 10 A. Grupo aymará a nivel del mar

previsión	Grupo total		Un apellido aymará		Dos apellidos aymará	
	N	%	N	%	N	%
Fonasa A	683	50,97	466	53,08	242	51,38
Fonasa B	427	31,87	282	32,19	145	30,79
Fonasa C	70	5,22	57	6,49	15	3,19
Fonasa D	27	2,01	17	1,94	9	1,91
FF AA	4	0,30	4	0,46	0	0
Particular	26	1,94	13	1,48	13	2,76
Sin Previsión	103	7,69	56	6,38	47	9,98
TOTAL	1340	100	878	100	472	100

Tabla 10 B. Grupo aymará de 500 a 1000 metros sobre el nivel del mar

	Grupo total		Un apellido aymará		Dos apellidos aymará	
	N	%	N	%	N	%
Fonasa A	139	33,57	85	39,54	58	29,15
Fonasa B	73	17,63	38	17,67	36	18,09
Fonasa C	19	4,59	10	4,65	9	4,52
Fonasa D	10	2,42	2	0,93	8	4,02
FF AA	1	0,24	1	0,47	0	0
Particular	37	8,84	13	6,05	21	10,55
Sin Previsión	135	32,61	67	31,16	68	34,17
TOTAL	414	100	215	100	199	100

Tabla 10 C. Grupo aymará de 1000 a 3000 metros sobre el nivel del mar

	Grupo total		Un apellido aymará		Dos apellidos aymará	
	N	%	N	%	N	%
Fonasa A	17	50	14	56	3	33,33
Fonasa B	4	11,76	2	8	2	22,22
Fonasa C	0	0	0	0	0	0
Fonasa D	0	0	0	0	0	0
FF AA	0	0	0	0	0	0
Particular	4	11,76	3	12	1	11,11
Sin Previsión	9	26,47	6	24	3	33,33
TOTAL	34	100	25	100	9	100

Tabla 10 D. Grupo aymará de 3000 a 6000 metros sobre el nivel del mar

	grupo total		Un apellido aymará		Dos apellidos aymará	
Previsión	N	%	N	%	N	%
Fonasa A	28	51,85	21	56,76	7	46,7
Fonasa B	5	9,62	4	10,81	1	6,7
Fonasa C	2	3,85	2	5,4	0	0
Fonasa D	1	1,92	1	2,7	0	0
FF AA	0	0	0	0	0	0
Particular/isap	2	3,85	1	2,7	1	6,7
Sin Previsión	14	26,92	8	21,62	6	40
TOTAL	52	100	37	100	15	100

Figura 16. Distribución según la previsión materna (grupos de mayor pobreza)

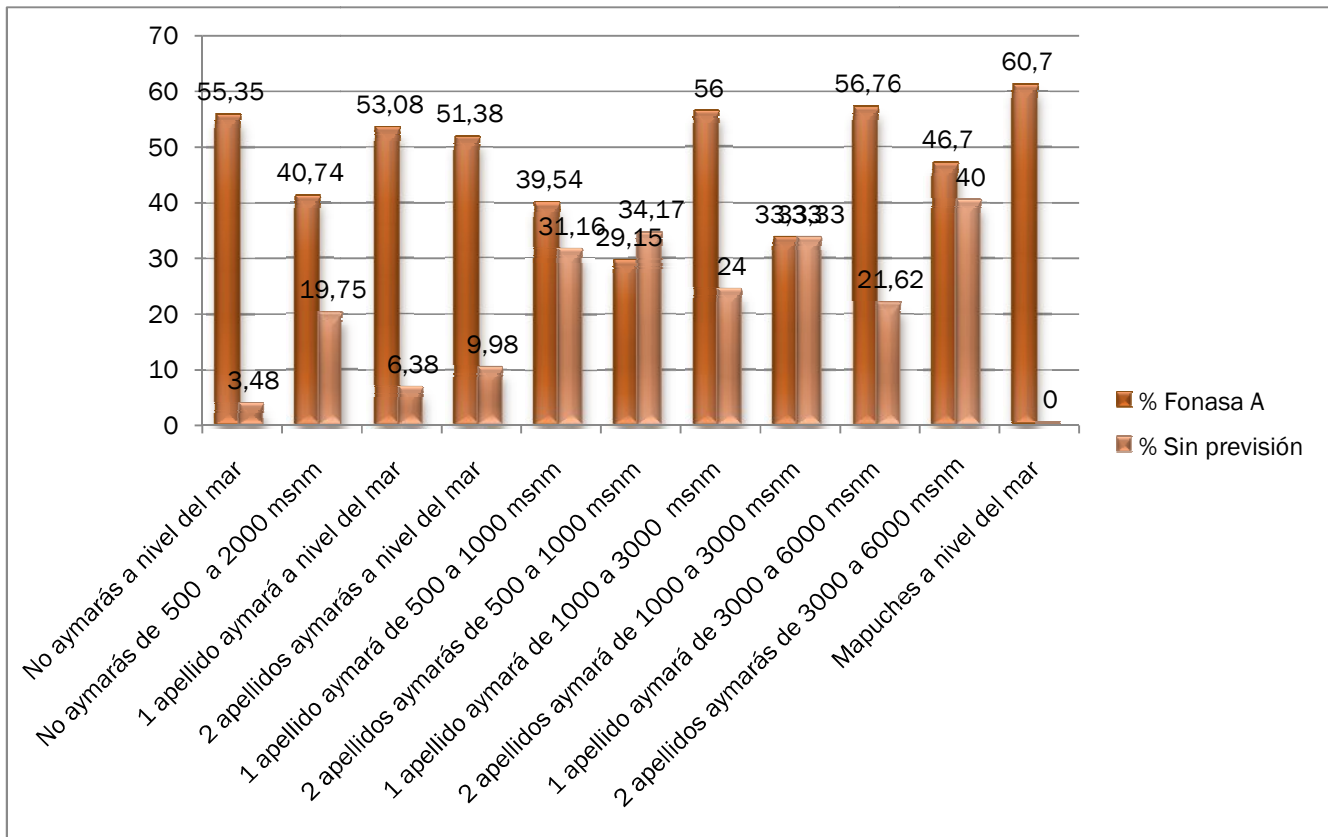


Tabla 11. Edad materna y porcentaje de madres adolescentes. Según etnicidad y altitud de residencia.

Tabla 11.a Grupo Aymará a nivel del mar

Grupo	Edad X años	Máximo años	Mínimo años	d.s (+/-)	% ≤ 17 años	Edad X años	d.s (+/-)
Un apellido	27	45	14	7,09	8,14	16	0,79
Dos apellidos	26	44	14	7	6,8	16	0,86
Total	27	45	14	6,78	7,46	16	0,78

Tabla 11 B Grupo Aymará de 500 a 1000 metros sobre el nivel del mar.

Grupo	Edad X años	Máximo años	Mínimo años	d.s (+/-)	% ≤ 17 años	Edad X años	d.s (+/-)
Un apellido	26	43	15	6,05	3,72	17	0,35
Dos apellidos	26	42	12	6,16	3,52	16	0,71
Total	25	43	12	6,02	3,38	16	0,56

Tabla 11 C Grupo Aymará de 1000 a 3000 metros sobre el nivel del mar.

Grupo	Edad X años	Máximo años	Mínimo años	d.s (+/-)	% ≤ 17 años	Edad X años	d.s (+/-)
Un apellido	28	38	17	6,38	4	17	0
Dos apellidos	28	41	22	6,36	0	0	0
Total	28	41	17	6,02	2,94	17	0

Tabla 11 D Grupo Aymará de 3000 a 6000 metros sobre el nivel del mar.

Grupo	Edad X años	Máximo años	Mínimo años	d.s (+/-)	% ≤ 17 años	Edad X años	d.s (+/-)
Un apellido	27	38	14	5,67	5,4	16	2,12
Dos apellidos	25	37	13	7,93	26,7	15	1,41
Total	26	38	13	6,35	11,54	16	2,01

Figura 17 Edad materna promedio en años.

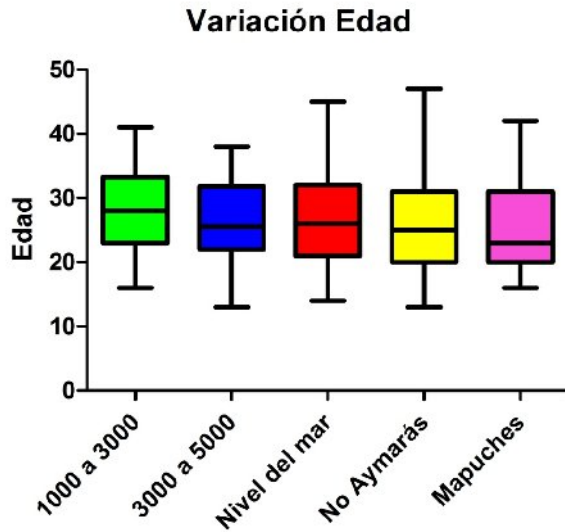


Figura 18 Porcentaje de embarazo adolescente por grupo estudiado.

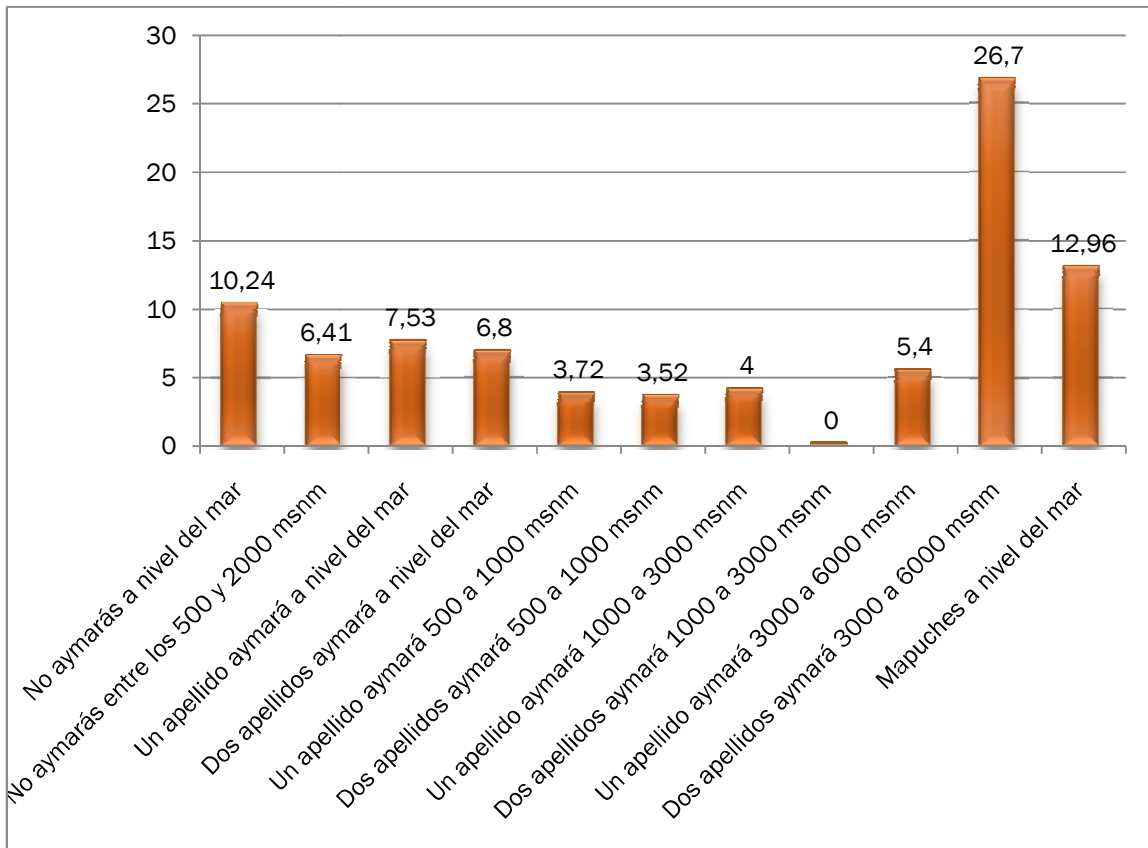


Tabla 12 Lugar de atención del parto según etnicidad y altitud de residencia de la madre.

Tabla 12 A Aymará a nivel de costa.

Grupo	Hospital (n)	%	Domicilio (n)	%
Un apellido	875	99,7	4	0,03
Dos apellidos	469	99,57	2	0,42
Total	1344	99,56	6	0,45

Tabla 12 B Aymará entre 500 a 1000 metros sobre el nivel del mar.

Grupo	Hospital (n)	%	Domicilio (n)	%
Un apellido	213	99,07	2	0,93
Dos apellidos	198	99,5	1	0,5
Total	411	99,04	3	0,96

Tabla 12 C Aymará entre 1000 a 3000 metros sobre el nivel del mar.

Grupo	Hospital (n)	%	Domicilio (n)	%
Un apellido	22	88	3	12
Dos apellidos	8	89	1	11
Total	30	88,2	4	11,8

Tabla 12 D Aymará entre 3000 a 6000 metros sobre el nivel del mar.

Grupo	Hospital (n)	%	Domicilio (n)	%
Un apellido	34	91,9	3	8,1
Dos apellidos	15	100	0	0
Total	49	94,23	3	5,77

Figura 19 Porcentaje de partos institucionalizados (hospital) según etnicidad y altitud de residencia de la madre.

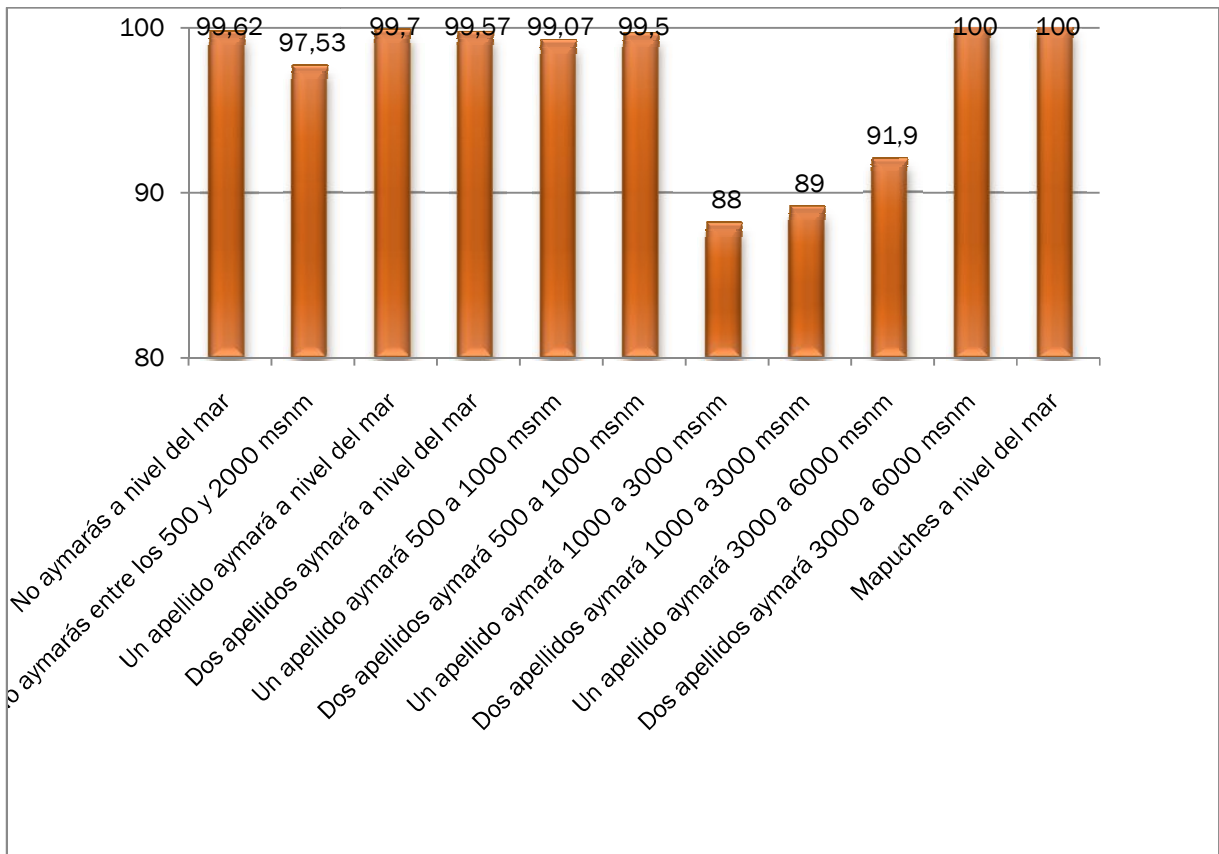


Tabla 13 Resultado perinatal expresado como porcentaje de recién nacidos vivos, según etnicidad y altitud de residencia de las madres.

Tabla 13 A. Grupo Aymará a nivel de costa.

Grupo	RN vivo (n)	%	Muertos (n)	%
Un apellido	874	99,43	5	0,06
Dos apellidos	470	99,78	1	0,02
Total	1344	99,56	6	0,45

Tabla 13 B Grupo aymará de 500 a 1000 metros sobre el nivel del mar.

Grupo	RN vivo (n)	%	Muertos (n)	%
Un apellido	215	100	0	0
Dos apellidos	197	99	2	1
Total	412	99,51	2	0,49

Tabla 13 C Grupo aymará de 1000 a 3000 metros sobre el nivel del mar

Grupo	RN vivo (n)	%	Muertos (n)	%
Un apellido	22	88	3	12
Dos apellidos	9	100	0	0
Total	31	91,8	3	8,2

Tabla 13 D Grupo aymará de 3000 a 6000 metros sobre el nivel del mar

Grupo	RN vivo (n)	%	Muertos (n)	%
Un apellido	36	97,3	1	2,7
Dos apellidos	15	100	0	0
Total	51	98,08	1	1,92

Figura 20 Resultado perinatal expresado como porcentaje de recién nacidos vivos y muertos según etnicidad y altitud de residencia de la madre.

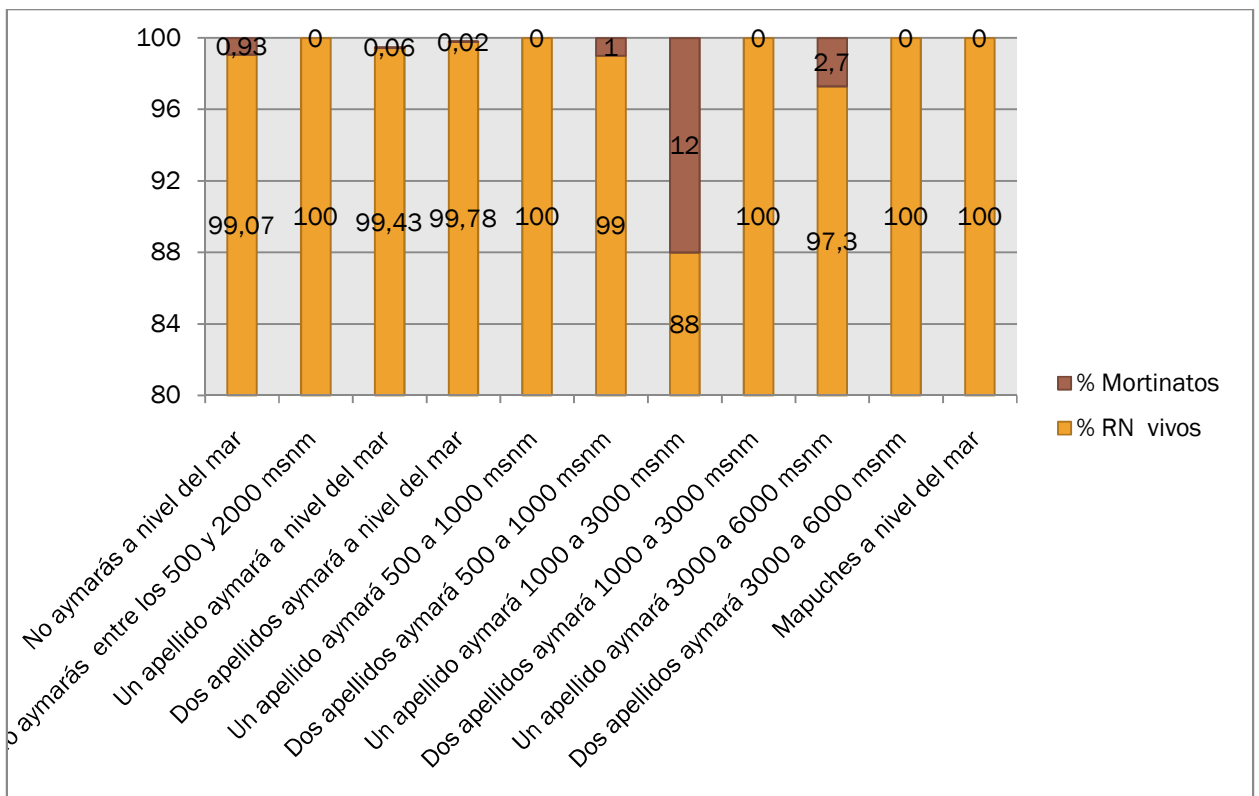


Tabla 14. Número de recién nacidos por parto según etnicidad y altitud de residencia de la madre.

Tabla 14 A Aymará a nivel del mar.

Grupo	Única (n)	%	Doble (n)	%
Un apellido	849	96,59	30	3,41
Dos apellidos	465	98,73	6	1,27
Total	1314	97,34	36	2,66

Tabla 14 B Aymará entre 500 a 1000 metros sobre el nivel del mar.

Grupo	Única (n)	%	Doble (n)	%
Un apellido	211	98,14	4	1,86
Dos apellidos	199	100	0	0
Total	410	99,03	3	0,97

Desde los 1000 metros sobre el nivel del mar, no se registraron partos múltiples (n° 68 partos).

Figura 21 Número de recién nacidos por parto (% del total) según etnicidad y altitud de residencia de la madre.

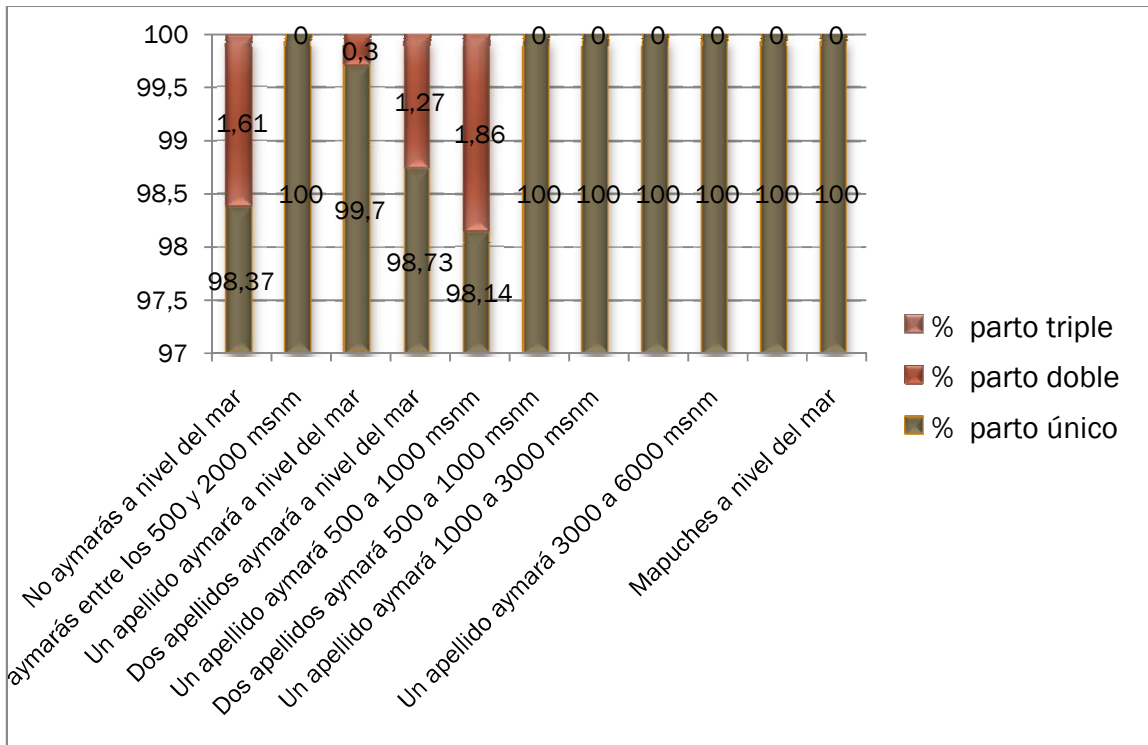


Tabla 15 Tipo de parto según etnicidad y altitud de residencia de la madre.

Tabla 15 A Aymará a nivel del mar

Grupo	Normal (n)	%	Cesárea (n)	%	Fórceps (n)	%
Un apellido	649	73,83	226	25,71	4	0,46
Dos apellidos	346	73,46	124	26,32	1	0,21
Total	995	73,7	350	25,93	5	0,37

Tabla 15 B Aymará entre 500 a 1000 metros sobre el nivel del mar.

Grupo	Normal (n)	%	Cesárea (n)	%	Fórceps (n)	%
Un apellido	169	78,6	45	20,93	1	0,47
Dos apellidos	151	75,88	44	22,11	3	1,57
Total	320	77,3	89	21,5	4	0,97

Tabla 15 C Aymará entre 1000 a 3000 metros sobre el nivel del mar.

Grupo	Normal (n)	%	Cesárea (n)	%	Fórceps (n)	%
Un apellido	18	72	7	28	0	0
Dos apellidos	6	66,66	3	33,33	0	0
Total	24	70,59	10	29,41	0	0

Tabla 15 D Aymará entre 1000 a 3000 metros sobre el nivel del mar.

Grupo	Normal (n)	%	Cesárea (n)	%	Fórceps (n)	%
Un apellido	36	97,3	1	2,7	0	0
Dos apellidos	10	66,66	4	26,7	1	6,7
Total	46	88,46	10	19,23	1	1,92

Figura 22 Distribución del tipo de parto según etnicidad y altitud de residencia de la madre.

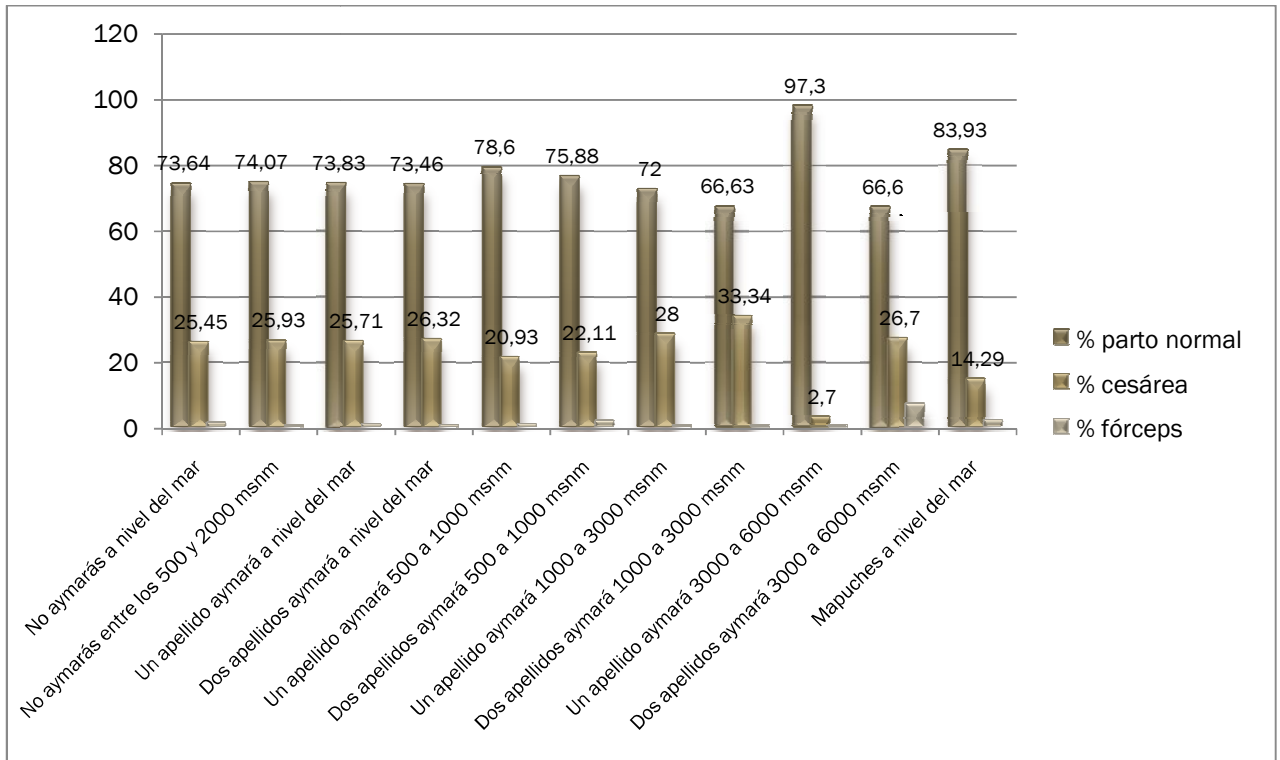


Tabla 16 Principales causas de cesárea por etnicidad y altitud de residencia de la madre.

Tabla 16 A Grupo no aymará a nivel del mar (n= 1260).

Causa	% del total de cesárea	N°
Desproporción céfalo pélvica	12,22	154
Sufrimiento fetal agudo	11,83	149
Malas condiciones obstétricas	10,63	134
Distocia de posición	9,6	121
Cesárea anterior	9,15	114

Tabla 16 B Grupo con un apellido aymará a nivel del mar (n=227)

Causa	% del total de cesárea	N°
Desproporción céfalo pélvica	19,82	45
Distocia de posición	14,1	32
Dilatación estacionaria/falta de descenso	13,66	31
Malas condiciones obstétricas	10,93	23
Cesárea anterior	9,69	22

Tabla 16 C Grupo con dos apellidos aymará a nivel del mar (n=124)

Causa	% del total de cesárea	N°
Dilatación estacionaria/falta de descenso	15,32	19
Sufrimiento Fetal Agudo	14,51	18
Desproporción céfalo pélvica	13,71	17
Distocia de posición	13,71	17
Cesárea anterior	13,71	17

Tabla 16 D Grupo con un apellido aymará entre 500 a 1000 metros sobre el nivel del mar (n=46).

Causa	% del total de cesárea	N°
Sufrimiento Fetal Agudo	19,57	9
Desproporción céfalo pélvica	19,57	9
Distocia de posición	15,22	7
Dilatación estacionaria	8,7	4
Cesárea anterior	8,7	4

Tabla 16 E Grupo con dos apellidos aymará entre 500 a 1000 metros sobre el nivel del mar (n=43)

Causa	% del total de cesárea	N°
Dilatación estacionaria/falta de descenso	23,26	10
Malas condiciones obstétricas	16,28	7
Desproporción céfalo pélvica	13,95	6
Distocia de posición	13,95	6
Sufrimiento fetal agudo	6,98	3

Tabla 16 F Grupo con un apellido aymará entre 1000 a 3000 metros sobre el nivel del mar (n=7)

Causa	% del total de cesárea	N°
Falta de descenso	28,6	2
Cesárea anterior	28,6	2
Desproporción céfalo pélvica	28,6	2
Desprendimiento prematuro de placenta	14,29	1

Tabla 16 G Grupo con dos apellidos aymará entre 1000 a 3000 metros sobre el nivel del mar (n=2)

Causa	% del total de cesárea	N°
Dilatación estacionaria	50	1
Macrosomía fetal	50	1

Tabla 16 H Grupo con dos apellidos aymará entre 3000 a 6000 metros sobre el nivel del mar (n= 4).

Causa	% del total de cesárea	N°
Sufrimiento fetal agudo	50	2
Dilatación estacionaria	25	1
Desproporción céfalo pélvica	25	1

El grupo con un apellido aymará entre los 3000 a 6000 metros sobre el nivel del mar no presento partos por cesárea durante el periodo estudiado.

Figura 23 Porcentaje de Cesáreas por Síndrome hipertensivo del embarazo/ preeclamsia según etnicidad y altitud de residencia de la madre.

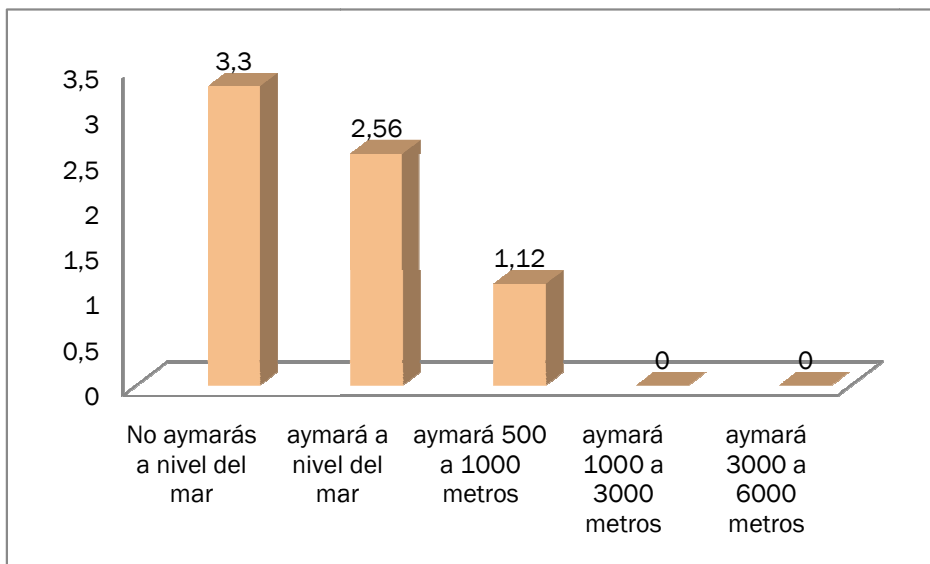


Tabla 17 Edad gestacional obstétrica según etnicidad y altitud de residencia de la madre.

	Aymará nivel del mar	Aymará 1000 a 3000	Aymará 3000 a 5000	No aymará a nivel del mar (chilenas)	Mapuches
N°	1335	32	51	4929	56
Mínimo	24,5	34	33,4	24	31,6
25% Percentil	38,3	38	38,4	38,1	38,5
Mediana	39,3	39,55	39,4	39,1	39,3
75% Percentil	40	40	40	40	40
Máximo	42,6	41	41,3	42,2	42
Media	38,96	38,99	39,14	38,71	39,03
sd	1,751	1,576	1,535	1,988	1,718

Figura 24 Edad gestacional obstétrica según etnicidad y altitud de residencia de la madre.

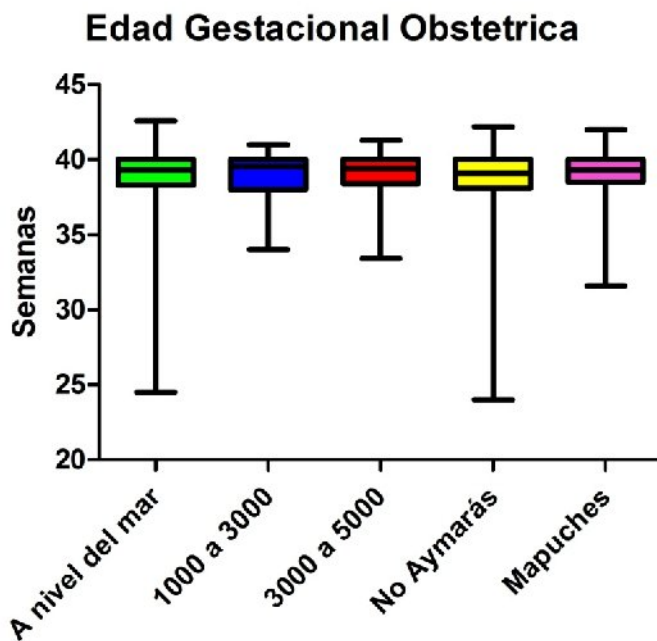


Tabla 18 Edad gestacional obstétrica corregida (sin partos prematuros) según etnicidad y altitud de residencia de la madre.

	Aymarás nivel del mar	Aymarás 1000 a 3000	Aymarás 3000 a 5000	No Aymarás (chilenas) a nivel del mar	Mapuche
N°	1282	31	49	4653	54
Mínimo	36	36	36,1	36	36
25% Percentil	38,4	38	38,4	38,2	38,58
Mediana	39,3	39,6	40	39,2	39,3
75% Percentil	40	40	40	40	40
Máximo	42,6	41	41,3	42,2	42
Media	39,21	39,15	39,33	39,07	39,3
sd	1,144	1,307	1,2	1,163	1,008

Figura 25 Edad gestacional obstétrica corregida (sin partos prematuros) según etnicidad y altitud de residencia de la madre.

Variación Edad Gestacional Obstetrica Sin Prematuros

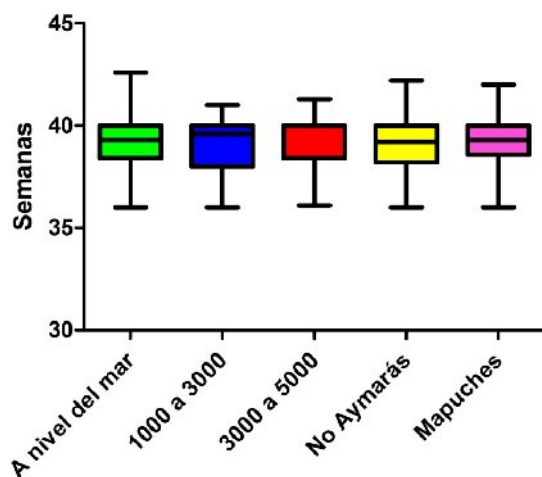


Tabla 19 variación de peso de nacimiento según etnicidad y altitud de residencia de la madre.

	Aymarás Nivel del mar	Aymarás 1000 a 3000	Aymarás 3000 a 5000	No aymarás a nivel del mar	Mapuches
N°	1345	34	52	4958	55
Mínimo	14	16	13	13	16
25% Percentil	21	23	22	20	20
Mediana	26	28	25,5	25	23
75% Percentil	32	33,25	31,75	31	31
Máximo	45	41	38	47	42
Media	26,68	28,06	26,04	25,91	25,82
S.d	6,933	6,276	6,352	7,011	7,848

Figura 26 Variación de peso de nacimiento según etnicidad y altitud de residencia de la madre.

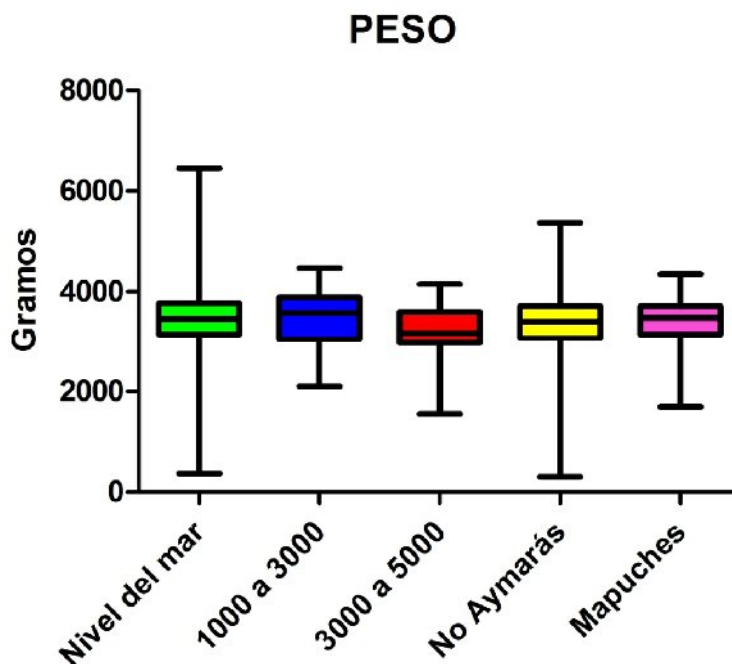


Tabla 20 Variación de peso de nacimiento (sin partos prematuros) según etnicidad y altitud de residencia de la madre.

	Aymarás Nivel del mar	Aymarás 1000 a 3000	Aymarás 3000 a 5000	No Aymarás Nivel del mar	Mapuches
N°	1278	30	49	4644	54
Mínimo	1330	2750	2470	1330	2500
25% Percentil	3190	3160	3020	3140	3165
Mediana	3480	3580	3280	3430	3485
75% Percentil	3780	3930	3625	3720	3713
Máximo	6450	4470	4150	5370	4350
Media	3490	3583	3296	3434	3497
S.d	457,5	471	409,7	458,3	398,3

Figura 26 Variación de peso de nacimiento (sin partos prematuros) según etnicidad y altitud de residencia de la madre.

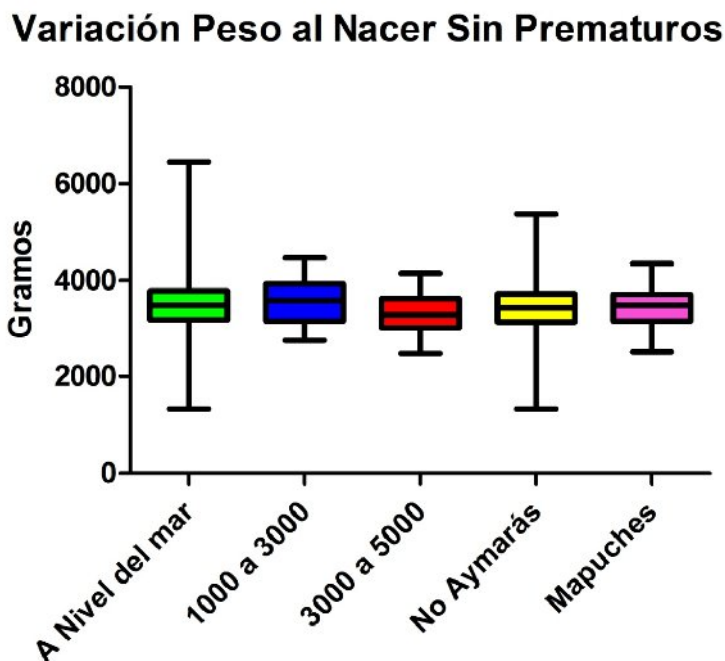


Tabla 21 Variación de Talla de nacimiento según etnicidad y altitud de residencia de la madre.

	Aymarás Nivel del mar	Aymarás 1000 a 3000	3 Aymarás 000 a 5000	No Aymarás Nivel del mar	Mapuches
N°	1340	33	52	4954	56
Mínimo	30	45	43	18,5	41,5
25% Percentil	49	49	48	48	49
Mediana	50	51	49,5	50	50
75% Percentil	51,5	51,75	51	51	51
Máximo	61,5	55	53	78	56
Media	49,91	50,18	49,42	49,37	49,63
S.d	2,688	2,267	1,989	2,962	2,192

Figura 28 Variación de talla de nacimiento según etnicidad y altitud de residencia de la madre.

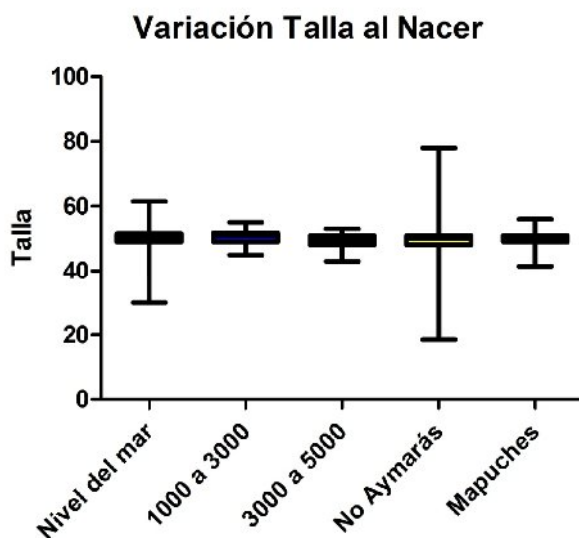


Tabla 22 Variación de Talla de nacimiento (sin prematuros) según etnicidad y altitud de residencia de la madre.

	Aymará nivel del mar	Aymará 1000 a 3000	Aymará 3000 a 5000	No Aymará nivel del mar	Mapuches
N°	1278	30	49	4639	54
Mínimo	38	46	46	34	47
25% Percentil	49	49	48,25	48,5	49
Mediana	50	51	49,5	50	50
75% Percentil	51,5	52	51	51	51
Máximo	61,5	55	53	58	56
Media	50,21	50,53	49,61	49,8	49,91
Sd.	2,018	1,991	1,783	2,004	1,683

Figura 29 Variación de talla de nacimiento (sin prematuros) según etnicidad y altitud de residencia de la madre.

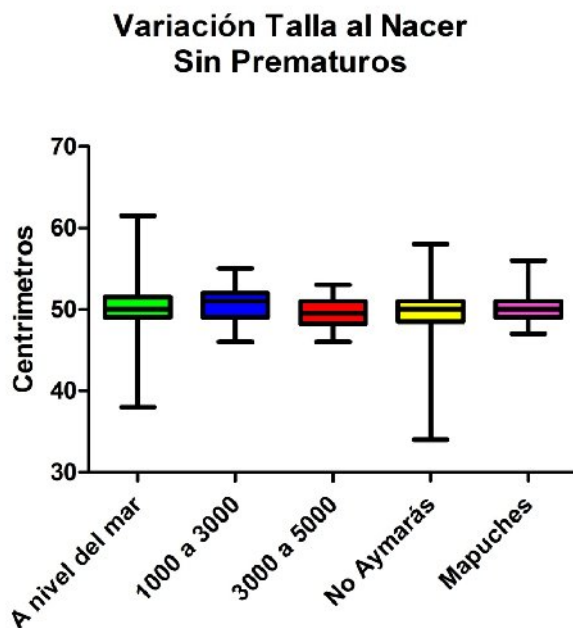


Tabla 23 Variación de la circunferencia craneana al nacimiento según etnicidad y altitud de residencia de la madre.

	Aymará Nivel del mar	Aymará 1000 a 3000	Aymará 3000 a 5000	No Aymará Nivel del mar	Mapuches
N°	1328	33	50	4876	55
Mínimo	19	45	32,5	18	31,5
25% Percentil	34	49	33,88	34	34
Mediana	35	51	34,5	34,5	35
75% Percentil	35,5	51,75	35,5	35,5	36
Máximo	39	55	37	54	38,5
Media	34,7	50,18	34,57	34,54	34,93
Sd.	1,583	2,267	1,105	1,811	1,375

Figura 30 Variación de la circunferencia craneana al nacimiento según etnicidad y altitud de residencia de la madre.

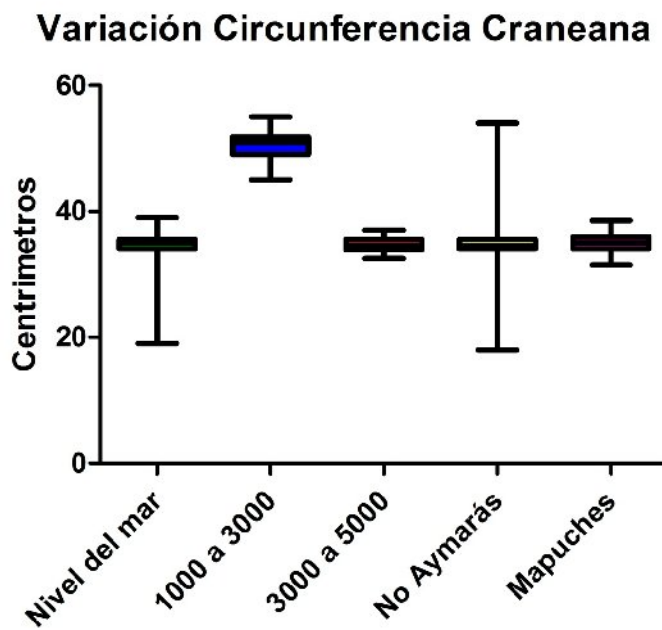
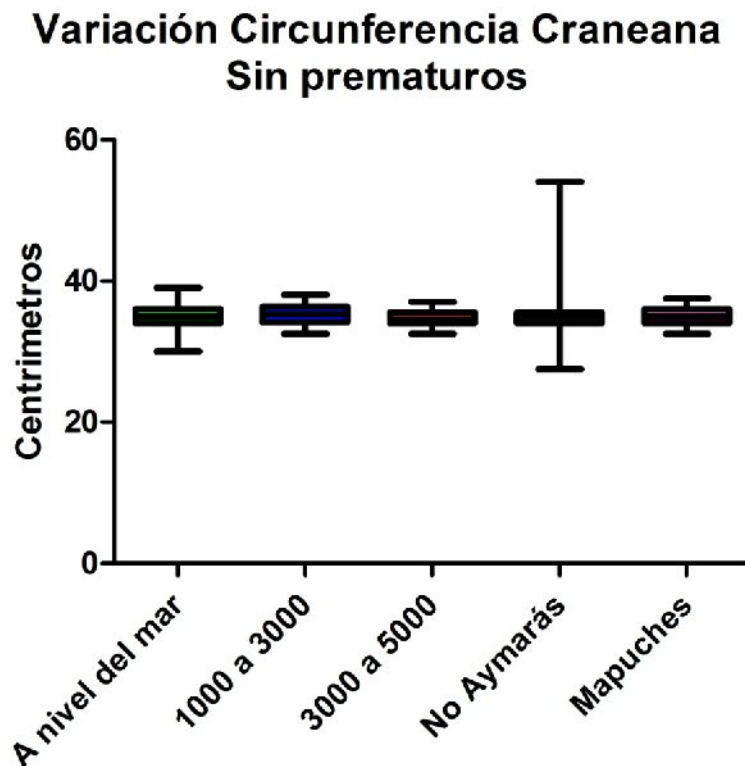


Tabla 23 Variación de la circunferencia craneana al nacimiento (sin prematuros) según etnicidad y altitud de residencia de la madre.

	Aymará nivel del mar	Aymará 1000 a 3000	Aymará 3000 a 5000	No Aymará nivel del mar	Mapuches
N°	1270	28	48	4597	53
Mínimo	30	32,5	32,5	27,5	32,5
25% Percentil	34	34,13	34	34	34
Mediana	35	35,25	34,5	35	35
75% Percentil	36	36,38	35,5	35,5	36
Máximo	39	38	37	54	37,5
Media	34,84	35,24	34,59	34,74	34,93
Sd	1,305	1,474	1,079	1,425	1,222

Figura 31 Variación de la circunferencia craneana al nacimiento (sin prematuros) según etnicidad y altitud de residencia de la madre.



En cuanto a los puntajes de APGAR al minuto y a los 5 minutos no presentan variaciones en el grupo total y en el sin prematuros, siendo los valores constantes para 9 y 10 puntos respectivamente con d.s. tendientes a cero.

Todas las variables arrojaron varianzas muy heterogéneas debido a la gran diferencia en los "n" de cada grupo. En cada una de las variables se realizó un test de ANOVA univariable con un valor $P < 0,05$, siendo todos significativos. Y un test de Wilcoxon que también arrojaron valores de significancia alfa de 0,05.

Estudio de haplogrupos mtDNA y su asociación con las variables perinatales

En una segunda etapa de esta investigación se recolectaron muestras de sangre de mujeres que se declararon Aymará, que residían entre los 500 y los 6000 m.s.n.m, y que acudieron a tener sus hijos en el hospital Dr. Juan Noé Crevani, previa obtención del consentimiento informado. Dichas muestras fueron trasladadas a la Facultad de Medicina de la U. de Chile, donde se tipificaron los haplogrupos de mtDNA. Los datos Biosociales y perinatales fueron obtenidos desde las fichas clínicas de las mujeres que accedieron participar.

Desde el inicio de la recolección de las muestras en Octubre del 2009 hasta Agosto 2010, se han realizado 77 estudios a madres aymará, distribuidas en tres grupos:

1. Aymará de 500 a 1000 m.s.n.m (n 51).
2. Aymará de 1000 a 3000 m.s.n.m (n 15).
3. Aymará de 3000 a 6000 m.s.n.m (n 11).

Los principales resultados obtenidos se presentan en las siguientes tablas y gráficos.

Resultados sobre etnicidad

Tabla 24. Nivel de Etnicidad según Apellidos de los abuelos maternos (%))

Numero de apellidos Aymarás	Grupo de 500 a 1000 metros	Grupo de 1000 a 3000 metros	Grupo de 3000 a 6000 metros
4 apellidos	16,22%	20%	40%
3 apellidos	21,62%	10%	10%
2 apellidos	29,73%	40%	30%
1 apellidos	21,62%	20%	20%
Sin apellidos	10,81%	10%	0%

Figura 32. Nivel de etnicidad según el número de apellidos aymarás de los abuelos maternos (%).

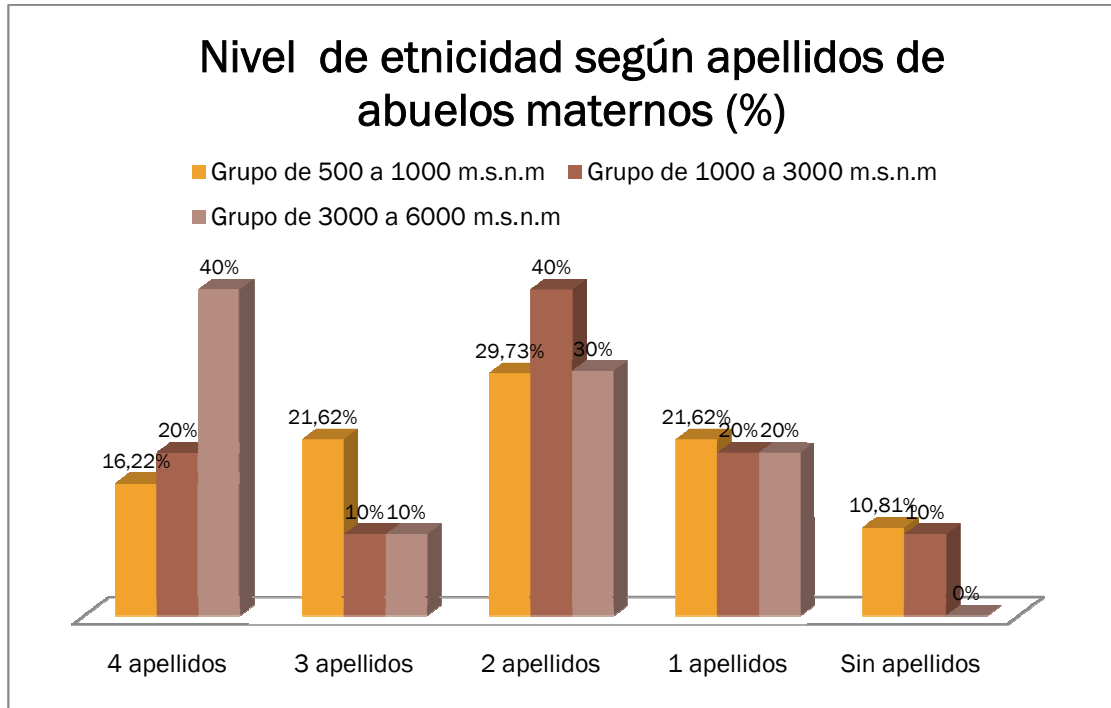


Tabla 25 nivel de etnicidad según apellidos del padre del recién nacido (%)

Numero de apellidos Aymarás	Grupo de 500 a 1000 metros	Grupo de 1000 a 3000 metros	Grupo de 3000 a 6000 metros
2 apellidos	32,34%	44%	20%
1 apellidos	35,13%	33%	30%
Sin apellidos	27,03%	22%	30%
Padre desconocido	5,4%	0%	20%

Grafico 33. Nivel de etnicidad según el número de apellidos aymarás del padre (%).

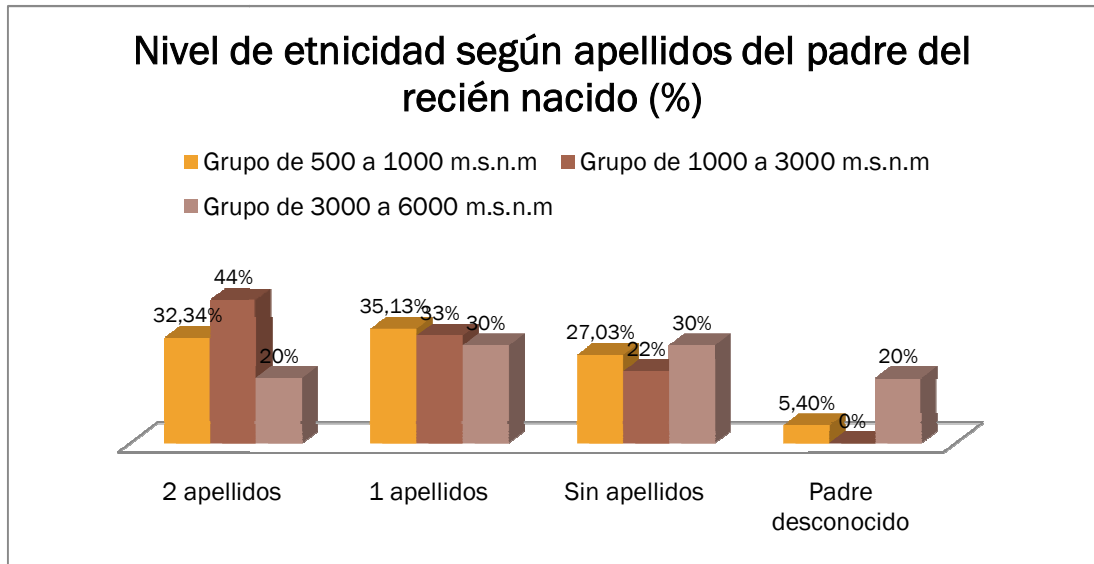


Tabla 26 Grupo Sanguíneo ABO de las madres.

Grupo sanguíneo	Grupo de 500 a 1000 metros	Grupo de 1000 a 3000 metros	Grupo de 3000 a 6000 metros
OIV +	97,3%	100%	100%
All +	2,7%	0%	0%

Tabla 27 Grupo sanguíneo ABO de los recién nacidos

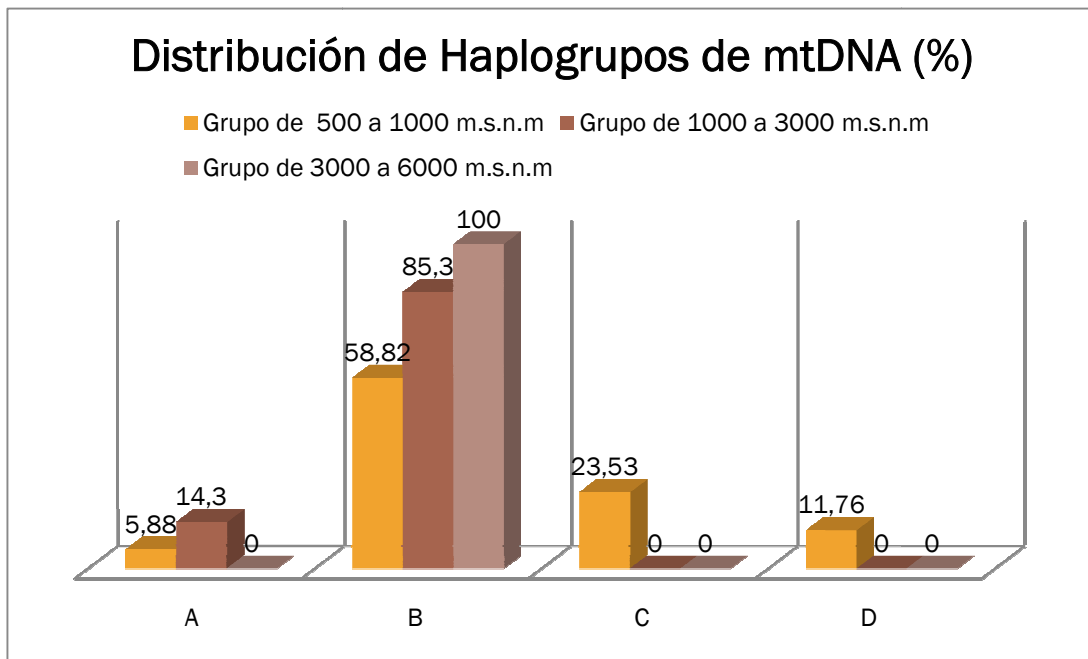
Grupo sanguíneo	Grupo de 500 a 1000 metros	Grupo de 1000 a 3000 metros	Grupo de 3000 a 6000 metros
OIV +	97,06%	100%	100%
All +	2,94%	0%	0%

Resultados del estudio del análisis de polimorfismos de mtDNA

Tabla 28. Distribución de Haplogrupos de mtDNA según altitud.

Distribución de Haplogrupos de mtDNA % (n)	Grupo de 500 a 1000 metros	Grupo de 1000 a 3000 metros	Grupo de 3000 a 6000 metros
A	5,88 (1)	0	0
B	58,82 (10)	86,67	100 (4)
C	23,53 (4)	0	0
D	11,76 (2)	13,33	0

Figura 34 Distribución de haplogrupos de mtDNA según altitud.



Resultados biosociales segunda etapa

Tabla 29 Edad materna y porcentaje de embarazo adolescente.

	500 a 1000 metros	1000 a 3000 metros	Sobre 3000 metros
N°	49	14	11
Mínimo	15	16	18
25% Percentil	22	20	19
Mediana	25	22,5	24
75% Percentil	31	27	33
Máximo	41	37	37
Media	26,27	23,64	26,55
s.d	5,511	5,3	6,962
% emb. Adolescente	2,7	10	0

Figura 35. Edad materna según altitud.

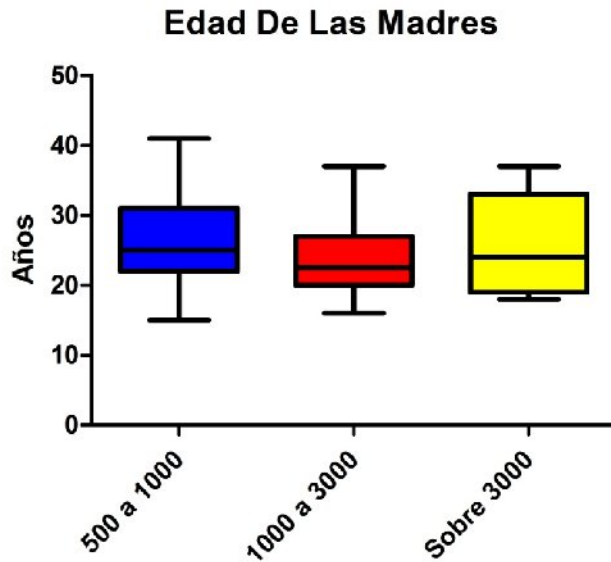


Tabla 30 Años de escolaridad materna según altitud.

	500 a 1000 metros	1000 a 3000 metros	Sobre 3000 metros
N°	49	13	10
Mínimo	3	1	4
25% Percentil	8	6,5	5,75
Mediana	11	9	9
75% Percentil	12	11,5	12
Máximo	16	12	12
Media	9,939	8,692	8,7
s.d.	2,703	3,276	2,983

Figura 36. Escolaridad materna según altitud.

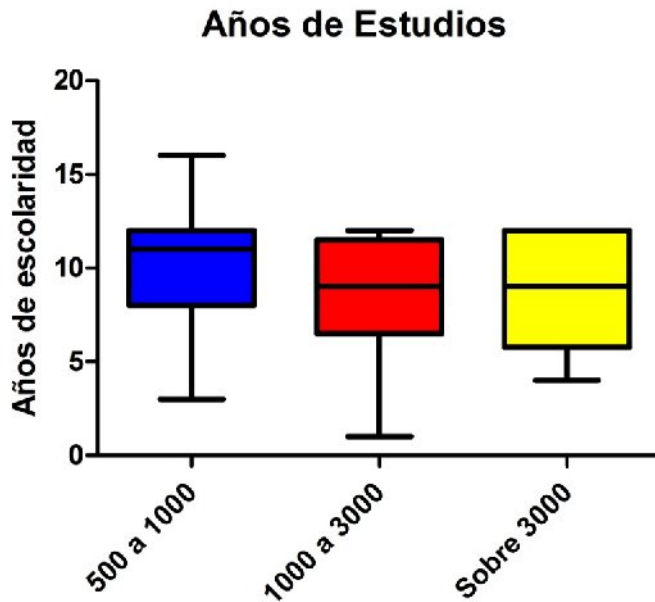


Tabla 31. Previsión Materna según altitud (%)

Previsión materna (%)	Grupo de 500 a 1000 metros	Grupo de 1000 a 3000 metros	Grupo de 3000 a 6000 metros
Fonasa A	37,84	55	70
Fonasa B	29,3	11	10
Fonasa C	8,1	0	10
Fonasa D	2,7	0	0
Sin Previsión	10,8	33	10
Particular	10,8	0	0

Figura 37 Previsión materna según altitud (%)

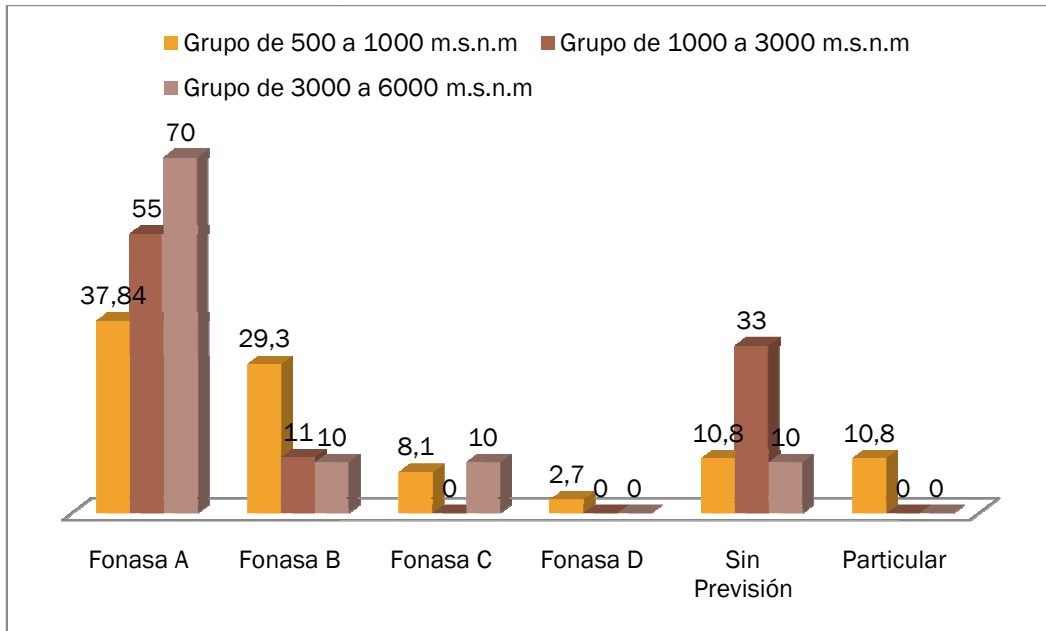


Tabla 32 Estado civil de las madres según altitud (%)

Estado civil de las madres (%)	Grupo de 500 a 1000 metros	Grupo de 1000 a 3000 metros	Grupo de 3000 a 6000 metros
Soltera	27,78	55	30
Casada	30,56	22	20
Conviviente	41,66	22	50

Figura 38. Estado civil de las madres según altitud (%)

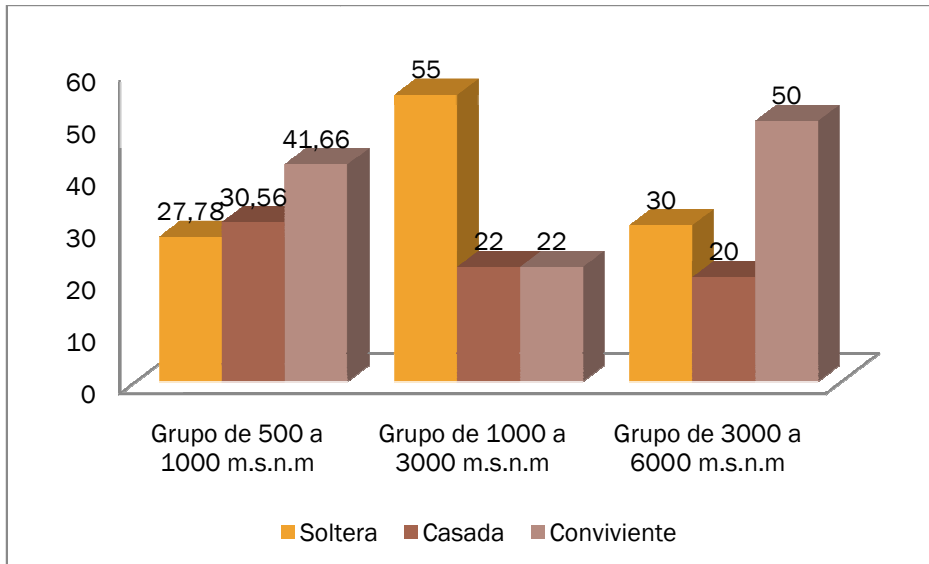
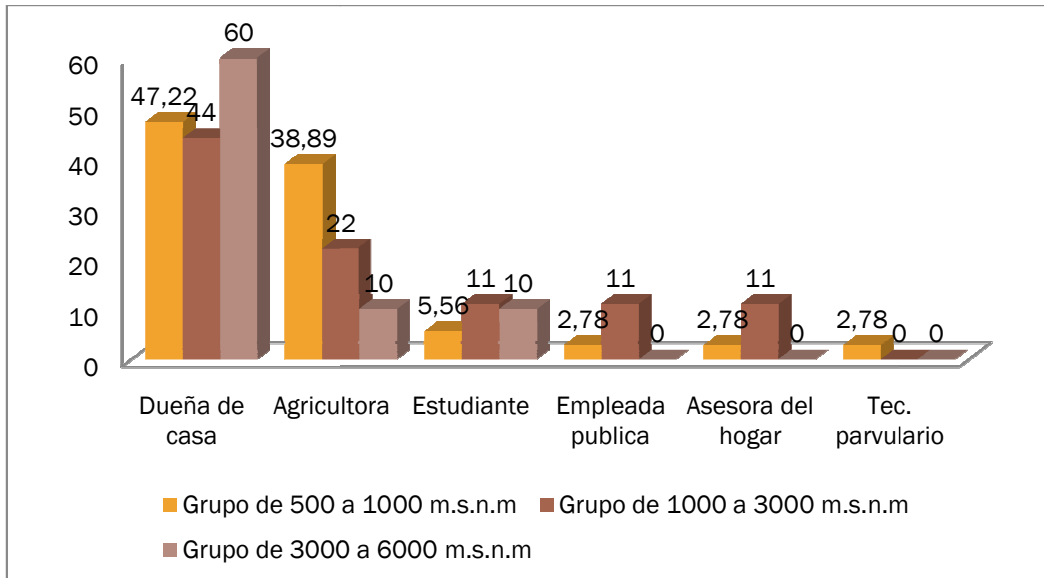


Tabla 33. Actividad económica de la madre según altitud (%)

Actividad materna (%)	Grupo de 500 a 1000 metros	Grupo de 1000 a 3000 metros	Grupo de 3000 a 6000 metros
Dueña de casa	47,22	44	60
Agricultora	38,89	22	10
Estudiante	5,56	11	10
Empleada publica	2,78	11	0
Asesora del hogar	2,78	11	0
Tec. parvulario	2,78	0	0

Figura 39 Actividad de la madre según altitud (%).



Resultados perinatales

Tabla 34. Número de embarazos previos y abortos según altitud (%)

Número de embarazos (%)	Grupo de 500 a 1000 metros	Grupo de 1000 a 3000 metros	Grupo de 3000 a 6000 metros
1	29,73	44	50
2	35,13	56	50
3	21,62	0	0
4	8,1	0	0
5	5,4	0	0
Abortos previos	10,81	11	0

Figura 40 Número de embarazos y abortos previos según altitud (%).

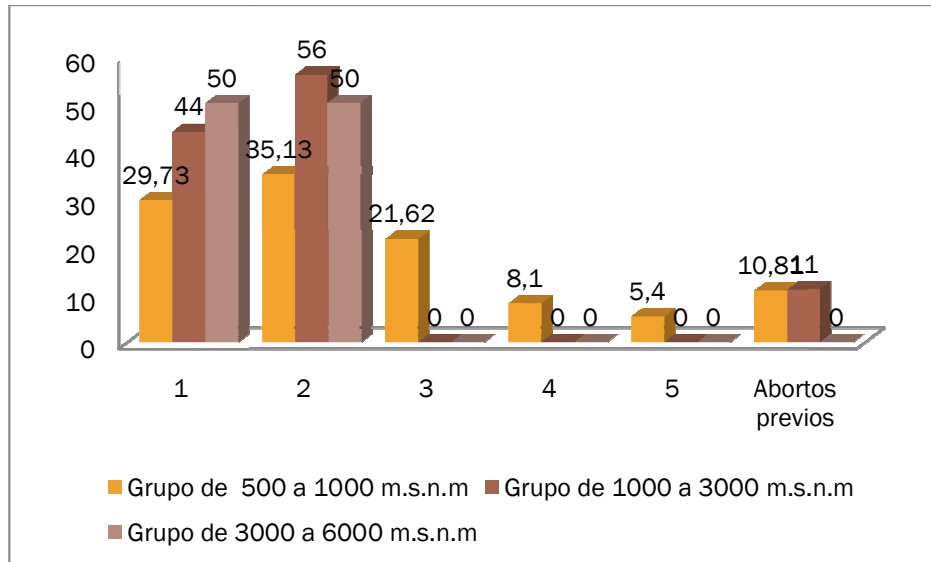


Tabla 35. Peso habitual previo al embarazo de las madres según altitud.

	500 a 1000 metros	1000 a 3000 metros	Sobre 3000 metros
N°	46	11	8
Mínimo	45	45	45
25% Percentil	52,88	52	51,75
Mediana	59	56	58,5
75% Percentil	64	62	62
Máximo	84	74	74
Media	59,21	57	58,38
s.d.	8,38	7,616	8,667

Figura 41. Peso habitual previo al embarazo de las madres según altitud.

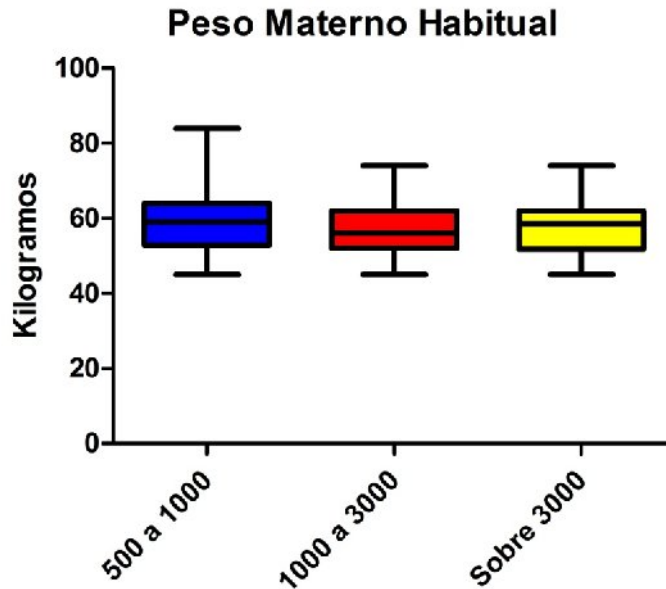


Tabla 36. Peso postparto de las madres según altitud.

	500 a 1000 metros	1000 a 3000 metros	Sobre 3000 metros
N°	41	12	10
Mínimo	53	57	63
25% Percentil	63	61,73	66,5
Mediana	67	68	69,4
75% Percentil	74,85	71,75	76,25
Máximo	100	87,7	85,1
Media	69,01	68,17	71,51
s.d.	8,964	8,144	6,994

Figura 42. Peso postparto de las madres según altitud.

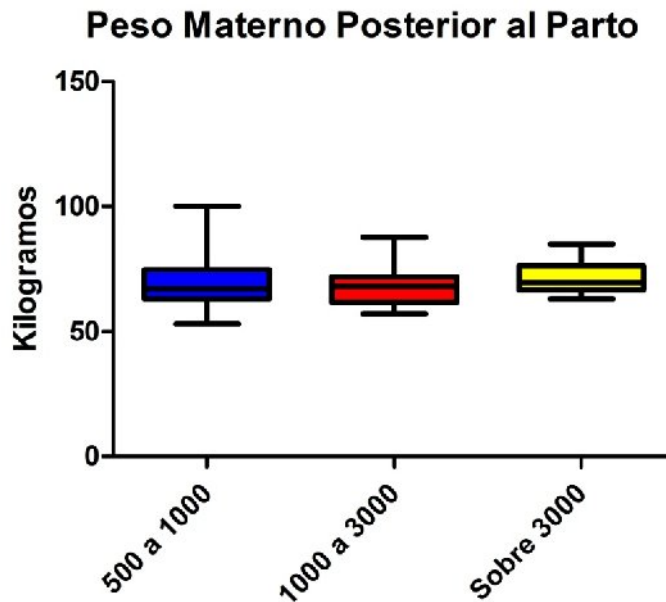


Tabla 37. Índice de masa corporal previo al embarazo de las madres según altitud.

	500 a 1000 metros	1000 a 3000 metros	Sobre 3000 metros
N°	46	11	7
Mínimo	20,5	18,97	18,49
25% Percentil	22,8	22,83	21,36
Mediana	25,25	25,11	25,63
75% Percentil	27,33	27,56	28,91
Máximo	39,4	30,41	30,32
Media	25,58	25,1	24,96
s.d	3,572	3,159	4,264

Figura 43. Índice de masa corporal previo al embarazo de las madres según altitud.

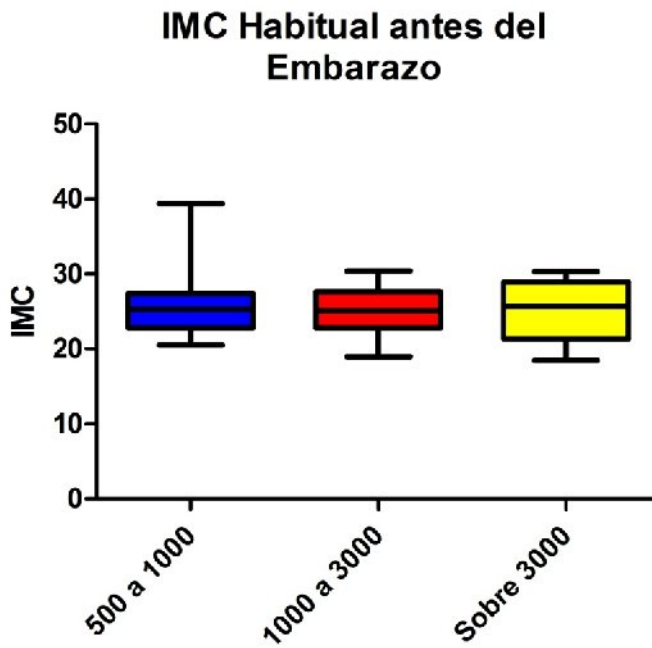


Tabla 38. Índice de masa corporal postparto de las madres según altitud

	500 a 1000	1000 a 3000	Sobre 3000
N°	41	12	10
Mínimo	24,3	25	26,71
25% Percentil	27,75	28,88	27,78
Mediana	29	30,15	30,12
75% Percentil	32,5	31,88	32,34
Máximo	46,9	36,04	34,48
Media	29,98	30,22	30,28
s.d.	3,769	2,883	2,614

Figura 44. Índice de masa corporal postparto de las madres según altitud

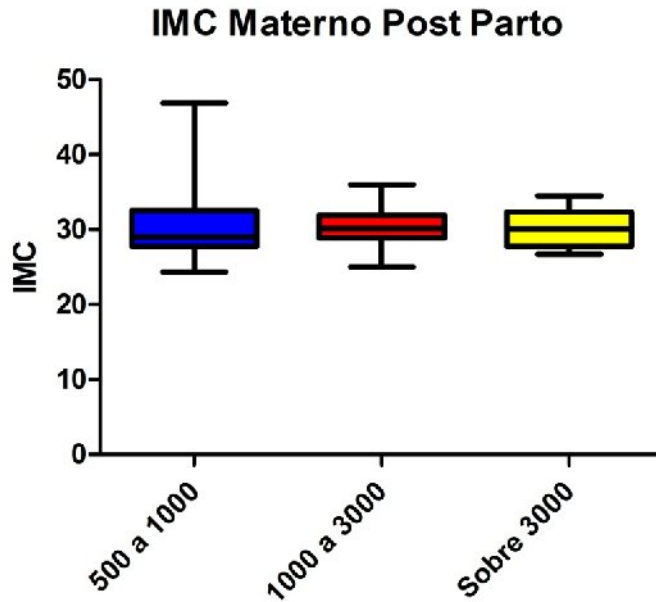


Tabla 39. Hematocrito materno al final del embarazo según altitud.

	500 a 1000 metros	1000 a 3000 metros	Sobre 3000 metros
N°	42	12	10
Mínimo	28,4	34,5	32,5
25% Percentil	33,93	35,7	33,08
Mediana	35,7	37,95	34,5
75% Percentil	37,83	38,75	38,73
Máximo	41,9	40,4	42
Media	35,68	37,43	35,99
s.d.	2,882	1,757	3,332

Figura 45. Hematocrito materno al final del embarazo según altitud.

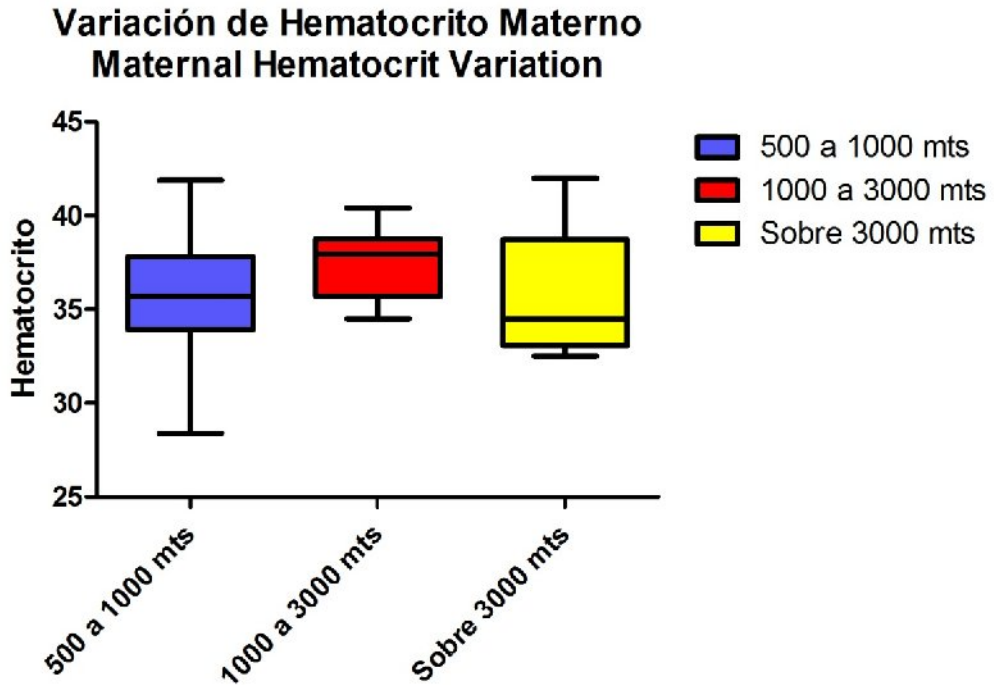


Tabla 40 Concentración de Hemoglobina materna al final del embarazo según altitud.

	500 a 1000 metros	1000 a 3000 metros	Sobre 3000 metros
N°	40	12	10
Mínimo	8,9	11,2	9,9
25% Percentil	10,93	11,45	10,75
Mediana	11,9	12,3	12,05
75% Percentil	12,65	13,18	13,1
Máximo	14,4	13,6	14
Media	11,74	12,33	11,96
s.d.	1,199	0,8905	1,386

Figura 46. Concentración de Hemoglobina materna al final del embarazo según altitud.

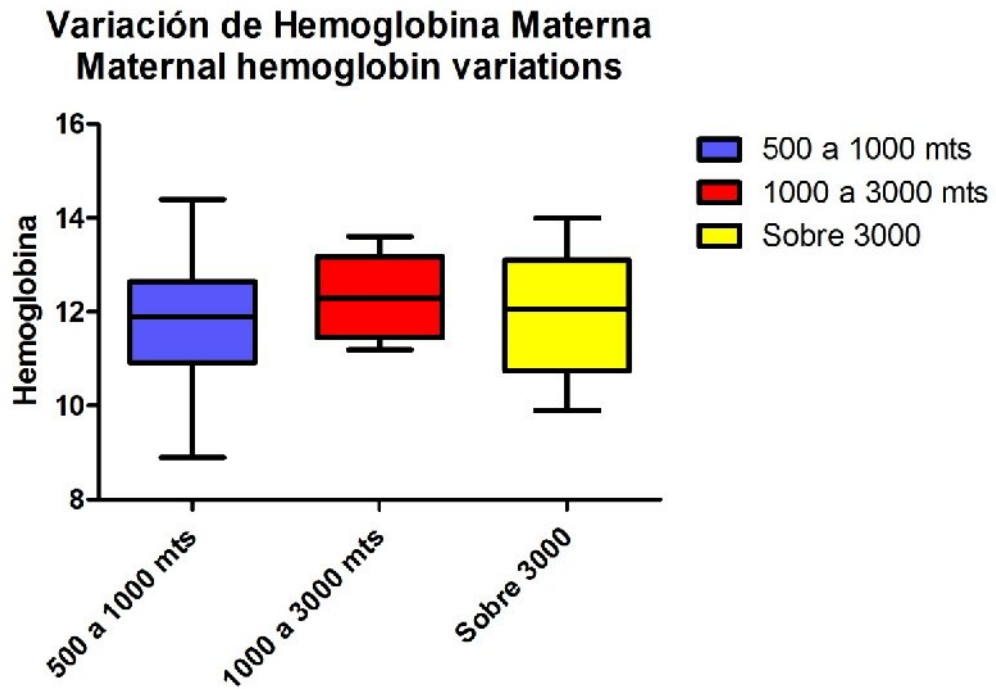


Tabla 41. Tipo de parto según altitud (%)

Tipo de parto (%)	Grupo de 500 a 1000 metros	Grupo de 1000 a 3000 metros	Grupo de 3000 a 6000 metros
Normal	91,76	100	100
Cesárea	5,98	0	0
Fórceps	2,94	0	0

Tabla 42. Patología durante el embarazo según altitud (%)

	Grupo de 500 a 1000 metros	Grupo de 1000 a 3000 metros	Grupo de 3000 a 6000 metros
Embarazo fisiológico	94,2%	100%	100%
Infección urinaria	5,8%	0%	0%

Tabla 43. Distribución del sexo del recién nacido según altitud (%)

Sexo (%)	Grupo de 500 a 1000 metros	Grupo de 1000 a 3000 metros	Grupo de 3000 a 6000 metros
Masculino	52,95	34	50
Femenino	47,05	66	50

Figura 47. Distribución del sexo de recién nacido según altitud.

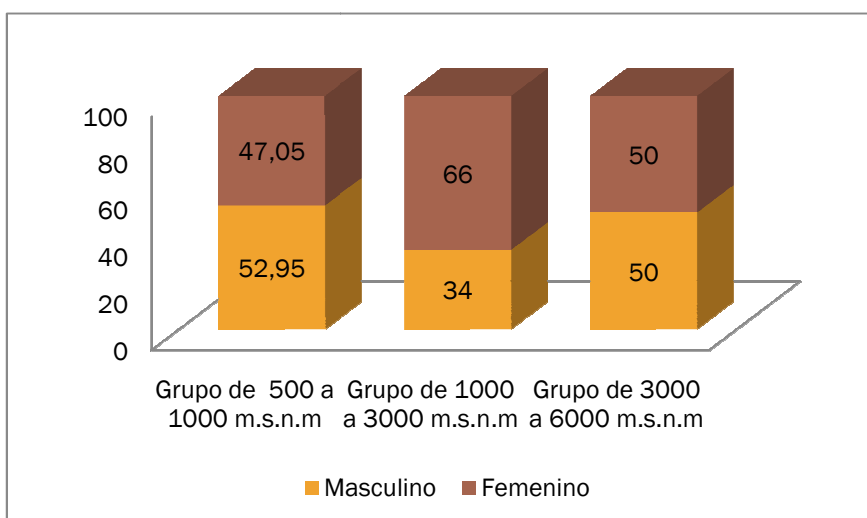


Tabla 44. Edad gestacional pediátrica según altitud.

	500 a 1000 metros	1000 a 3000 metros	Sobre 3000 metros
N°	46	13	11
Mínimo	33	38	35
25% Percentil	39	38,5	38
Mediana	40	40	39
75% Percentil	40	40	39
Máximo	41	41	40
Media	39,26	39,38	38,36
s.d.	1,237	0,9608	1,567

Figura 48. Edad gestacional pediátrica según altitud.

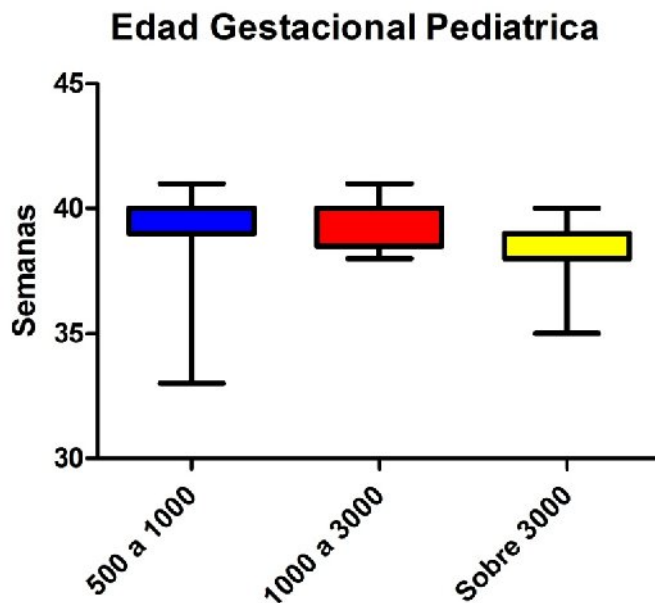


Tabla 45 Peso del recién nacido según altitud (grs).

	500 a 1000 metros	1000 a 3000 metros	Sobre 3000 metros
N°	46	13	11
Mínimo	2650	2820	2360
25% Percentil	3228	2985	3020
Mediana	3435	3200	3640
75% Percentil	3653	3880	3860
Máximo	4420	4060	4360
Media	3453	3394	3479
s.d	357,5	457,3	652,6

Figura 49 Peso del recién nacido según altitud (grs).

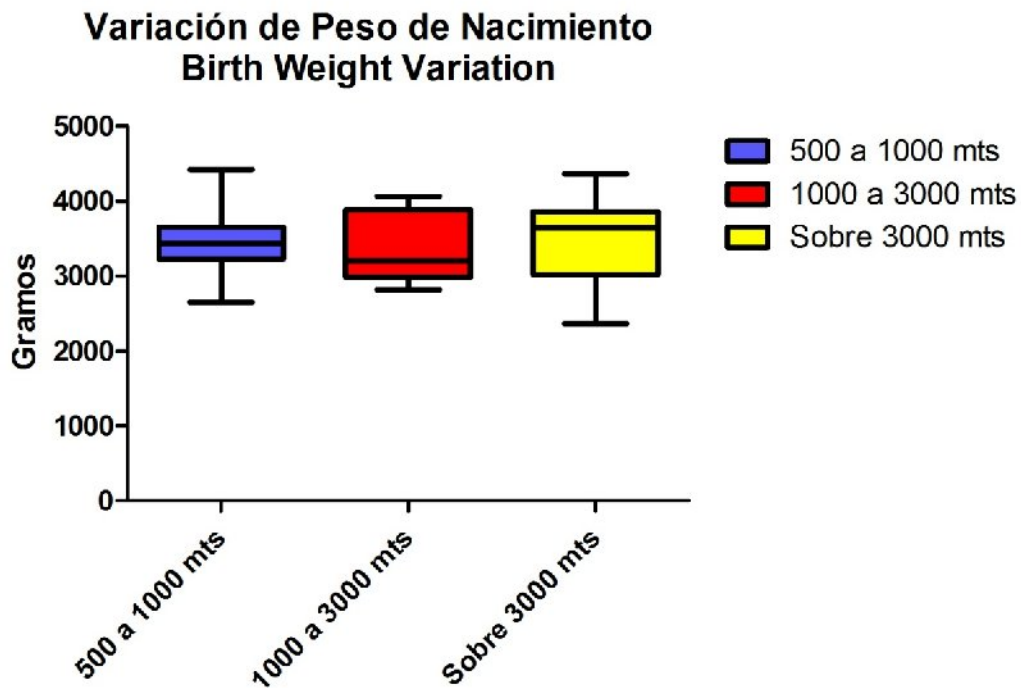


Tabla 46. Talla de los recién nacidos según altitud (cms).

	500 a 1000 metros	1000 a 3000 metros	Sobre 3000 metros
N°	46	13	11
Mínimo	37	47,5	44
25% Percentil	48,5	48,5	48
Mediana	49,75	49,5	51
75% Percentil	50,63	51	52
Máximo	53,5	53	54
Media	49,4	49,92	49,91
s.d.	2,46	1,694	2,922

Figura 50. Talla de los recién nacidos según altitud (cms).

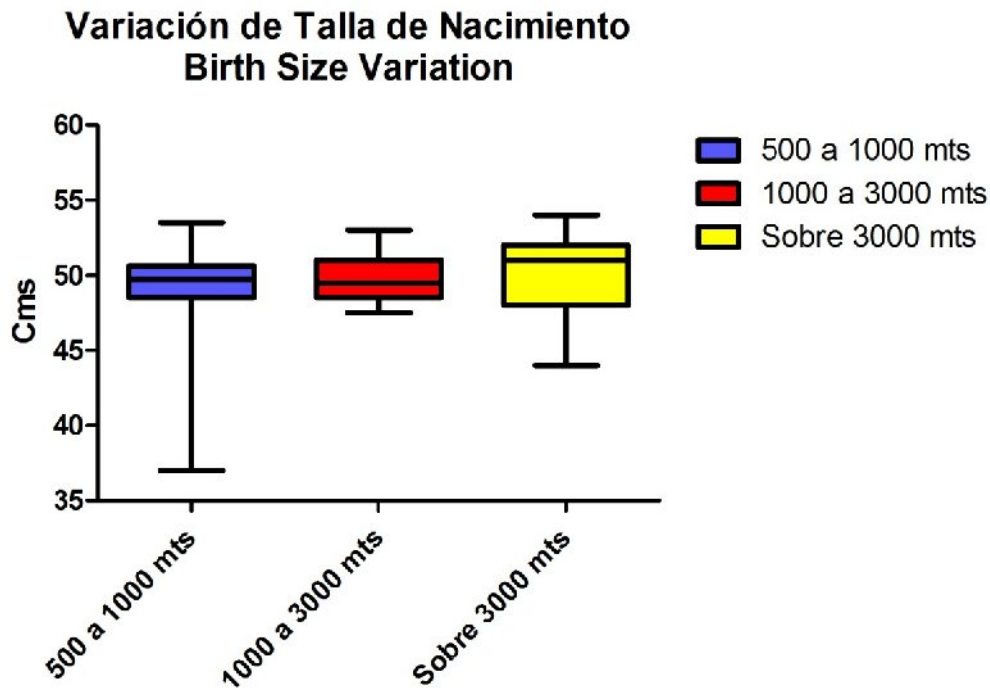


Tabla 47. Circunferencia craneana de los recién nacidos según altitud (cms).

	500 a 1000 metros	1000 a 3000 metros	Sobre 3000 metros
N°	46	13	11
Mínimo	32	32	31
25% Percentil	34	33	33,5
Mediana	34,25	34,5	35
75% Percentil	35	35	36
Máximo	37,5	36	36,5
Media	34,53	34,19	34,55
s.d.	1,147	1,128	1,823

Figura 51. Circunferencia craneana de los recién nacidos según altitud (cms).

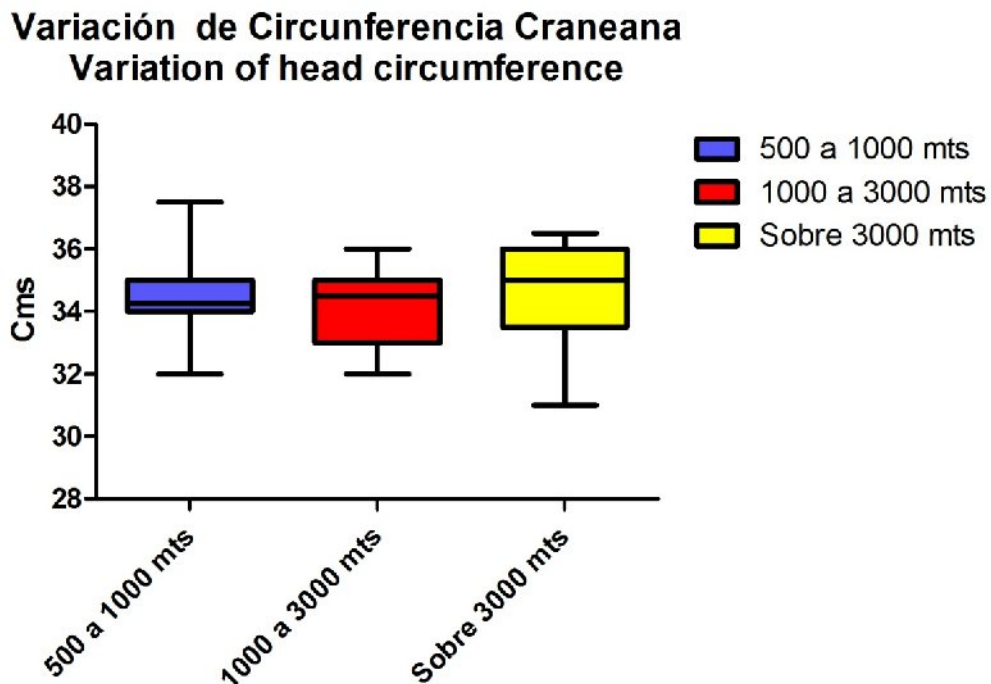
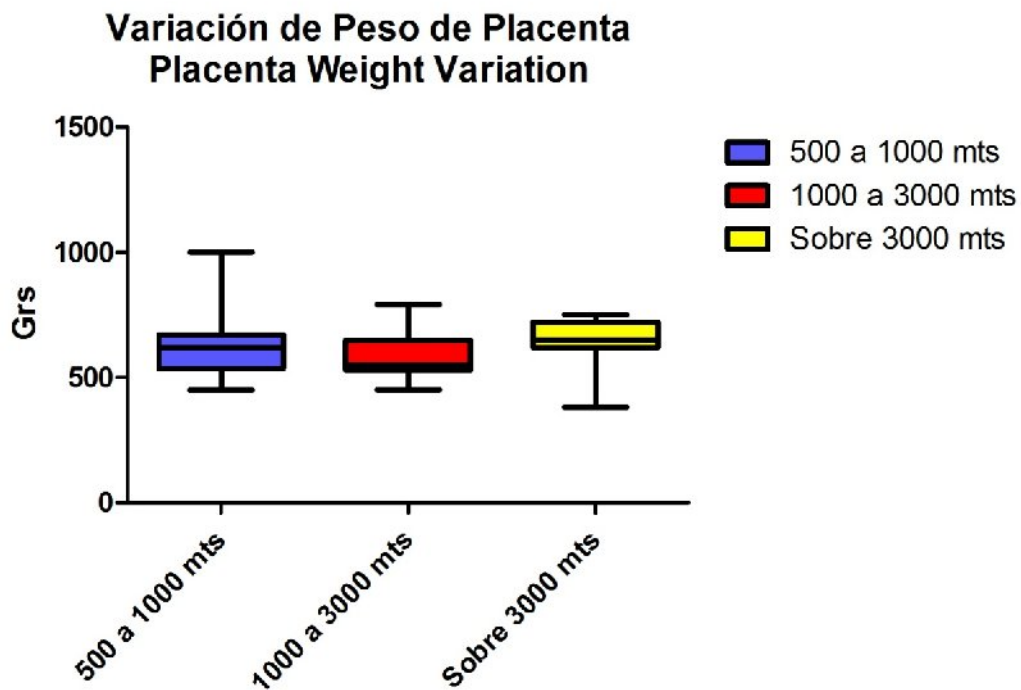


Tabla 48. Peso de la placenta según altitud (grs).

	500 a 1000 metros	1000 a 3000 metros	Sobre 3000 metros
N°	45	12	11
Mínimo	450	450	380
25% Percentil	535	530	620
Mediana	620	550	650
75% Percentil	670	647,5	720
Máximo	1000	790	750
Media	623,6	580	640
s.d.	124,9	90,25	110,9

Figura 52. Peso de la placenta según altitud (grs).



En cuanto a los puntajes de APGAR al minuto y a los 5 minutos no presentan variaciones, siendo los valores constantes para 9 y 10 puntos respectivamente con d.s. tendientes a cero.

Todas las variables arrojaron varianzas muy heterogéneas debido a la gran diferencia en los "n" de cada grupo. En cada una de las variables se realizó un test de ANOVA univariable con un valor $P < 0,05$, y un test de Wilcoxon que también arrojaron valores de significancia alfa de 0,05, arrojando que no hay diferencias significativas entre los tres grupos estudiados en las variables que miden etnicidad, las variables biosociales, y en la gran mayoría de las perinatales con la excepción de la paridad (número de hijos previos) y en el la distribución del sexo de los recién nacidos, donde el tamaño de las muestras para los grupos de mayor altitud, influye directamente en los resultados encontrados.

Discusión

Estratificación por altitud

Como se mencionó durante la introducción la región de Arica y Parinacota representa claramente los tres áreas geográficas la costa donde se concentra la mayor cantidad de población entorno al núcleo urbano de Arica, el altiplano andino sobre los 3.000 metros de altitud habitad natural de la etnia aymará, y el llano intermedio, correspondiendo a los valles de Lluta, Azapa y Camarones.

Durante la primera etapa subdividimos el grupo bajo los 1000 metros del nivel del mar, en dos el correspondiente a nivel del mar que corresponde a población urbana de la ciudad de Arica y el grupo de 500 a 1000 metros que corresponde a población rural de los valles de Lluta, Azapa y Camarones, esto con el fin de evaluar los efectos de la vida urbana sobre las variables perinatales, que como se menciona durante la introducción pueden ejercer una influencia considerable sobre los resultados perinatales. En este mismo sentido durante la segunda etapa se prefirió obtener muestras sólo de población rural, de modo que las condiciones ambientales y culturales fueran lo más parecido posible, excepto por la altura por supuesto.

Estudio de la etnicidad

En la primera parte de este estudio, que corresponde al análisis retrospectivo de los partos en el periodo 2004-2007, debido a esta metodología la evaluación de la

etnicidad se limitó al análisis de los apellidos de las madres. En la segunda etapa del estudio ampliamos este análisis a los apellidos de los padres de la madre ej.

La señora María Mamani Flores hija de Juan Mamani Ayca y Mercedes Flores Tupa tiene tres apellidos aymara (ejemplo ficticio), observando que más del 70% de los casos tiene dos o más apellidos de origen aymará, y que si consideramos la presencia de al menos un apellido aymará esta cifra se eleva sobre el 90%, observándose una tendencia a aumentar el número de apellidos aymará a subir de altitud, aun que el número reducido de la muestra no permite establecer diferencias estadísticamente significativas.

A demás estudiamos los apellidos del padre observándose que más del 50 % de los casos el padre tenía al menos un apellido aymará, esta diferencia con las madres se debe a que sólo se pudieron obtener el apellido paterno y materno del padre, existiendo un número considerable de casos en que la madre no declaraba el nombre del padre. En este sentido es importante aclarar que desde 1998, por decreto del MINSAL, no se puede exigir que la madre declare el nombre del padre, siendo derecho de la mujer el reservarse esta información.

Al evaluar variables biológicas de etnicidad como el grupo sanguínea ABO, encontramos que toda la muestra es muy homogénea, siendo el grupo 0 el único encontrado en madres e hijos sobre los 1000 metros de altitud, en el grupo de costa rural sólo se encontró un caso de una madre y su hijo pertenecientes al grupo A, lo que contrasta con las frecuencias publicadas por grupos anteriores (10, 56, 60) donde se reportan frecuencias del grupo O del 60 a 80% de para la

población aymará nacional, es probable que nuevamente el pequeño tamaño de la muestra influya sobre este resultado, pero no se puede dejar de considerar que nuestro estudio es el primero que establece un gradiente de altitud de los casos estudiados, dejando abierta la pregunta si existe una ventaja adaptativa asociada a la portación del grupo 0.

El estudio de haplogrupos de mtDNA, confirmo uno de los postulados de esta tesis, que es la existencia de un gradiente de frecuencias del haplogrupo B, siendo este el predominante a grandes altitudes, mientras que su frecuencia disminuye a medida que se desciende hacia el mar, sin embargo no se encontró una relación entre la existencia de este gradiente y las variables perinatales estudiadas, lo cual puede deberse al pequeño tamaño muestral, ya que otros grupos han reportado una asociación de este haplogrupo y un mejor resultado perinatal en altura (32), sin embargo es claro que la sola existencia de este gradiente no puede ser explicada como el efecto del azar, por lo que se deberá seguir estudiando su relación con otras variables adaptativas a la altura (flujo placentario, numero y funcionalidad de mitocondrias en tejido placentario, etc).

Del punto de vista de la etnicidad podemos decir que nuestra población estudiada es claramente aymará, habiendo sido caracterizada por parámetros culturales (apellidos) y biológicos (grupo sanguíneo AB0 y haplogrupos de mtDNA).

Aspectos biosociales

Durante el desarrollo de mi tesis he dado gran énfasis al análisis de aspectos que son más propios de la salud pública que de la genética, sin embargo el estudio de

un fenotipo tan complejo como son las variables perinatales, especialmente el peso de nacimiento, lo exige. Como mencione durante la introducción variables como el nivel de pobreza, la edad materna, el trabajo de la madre, la educación de esta, su situación marital influyen considerablemente con el resultado final del embarazo.

En cuanto al nivel socioeconómico se uso como indicador la previsión, observándose que la pertenencia a los tramos FONASA A y B, que corresponde a los dos quintiles de menor ingreso del país es mayoritaria para la población aymará. No se observaron diferencias significativas entre la población aymará y la no aymará que vive al nivel de costa, pero si aumenta la pobreza de este pueblo originario a ascender de altitud. Otro elemento destacable es la diferencia entre las madres sin previsión (3,48% en madres no aymarás a nivel de costa v/s 40% aymarás sobre los 3000 metros), la ausencia de previsión que consiste en la no declaración de indigencia, restringe a esta población de una serie de beneficios que otorga el estado, a demás constituye un desafío para las autoridades sanitarias quienes fueron informadas de los resultados de este estudio.

En cuanto a la edad de las madres no se observaron diferencias significativas en todos los grupos estudiados (primera y segunda etapa). El análisis del embarazo adolescente definido por el MINSAL como aquel en que la madre tiene menos de 18 años, durante la primera etapa muestra una tendencia a ser menor en la etnia aymará, con la sola excepción de las madres con dos apellido aymará sobre los 3000 metros donde se observa un 26,7 %, pero durante la segunda etapa este

mismo grupo no presenta madres adolescentes, siendo claramente efecto del pequeño tamaño muestral

Sobre la escolaridad las madres aymará presentan un promedio superior a los 8 años de educación, no existiendo diferencias con la altitud de residencia, esto está muy por debajo del promedio nacional que se eleva sobre el 80% de educación media completa (54). Sin embargo representa una diferencia abismante con otras poblaciones aymará, como la boliviana donde el 39,3% de las mujeres aymará de zonas rurales y el 10,5% de las de zonas urbanas jamás ha accedido algún tipo de educación formal (65).

El estado civil y más específicamente la presencia del padre se ha relacionado con mejores resultados perinatales (33, 34, 35) en el grupo estudiado sobre el 70 % de las madres estaban casadas o en situación de convivencia, no existiendo diferencias por altitud.

Sobre la actividad económica de las madres la gran mayoría (sobre el 70%) realizaba labores domésticas y/o agricultura lo que concuerda con todos los estudios realizados en este grupo étnico (9,10, 39, 47).

En cuanto a la atención hospitalizada del parto esta muestra una cobertura cercana al 100% hasta los 1000 metros de altitud, siendo cercana al 90 % en los grupos de mayor altitud, lo cual representa un éxito de las políticas sanitarias desarrolladas en la región en los últimos 30 años, cabe destacar que el grupo entre 1000 a 3000 metros presenta una menor proporción de partos institucionalizados (89 %), lo cual puede deberse a que el grupo de mayor altitud

cuenta con un mejor servicio de traslado ya que Putre, es la base del servicio de ambulancias de esta zona.

Podemos concluir que la población de madres aymará chilenas no es socialmente diferente de la encontrada en el resto del núcleo andino, excepto por su nivel de educación y un mejor acceso a la atención profesional del parto.

Variables perinatales.

El análisis de la paridad (número de hijos previos) muestra diferencias que pueden explicarse por el tamaño reducido de la muestra, sin embargo parece apreciarse una tendencia de las madres aymará a reducir su número de hijos, situación observada a nivel nacional.

Sobre el resultado perinatal expresado como recién nacidos vivos, vemos que no hay diferencias significativas entre la población aymará y la no aymará, destacando el caso de las madres con un apellido aymará donde aparece un 12% de mortalidad, que corresponde a un caso de un total de ocho, por lo que su validez estadística es discutible. Durante la segunda etapa de la investigación todos los partos terminaron con recién nacidos vivos.

Un elemento destacado es la ausencia de partos múltiples sobre los 1000 metros, aunque el tamaño muestral puede ser responsable de este hecho, también es posible postular que la hipoxia de gran altura pudiera favorecer el desarrollo de gestaciones únicas a gran altura.

Sobre el tipo de parto (normal vs cesáreas) no se aprecian diferencias significativas entre la población aymará y la no aymará de costa (25,71 % y 25,45%), sin embargo al ir aumentando la altitud vemos una disminución de la necesidad de cesárea, durante la primera etapa de la investigación esta cirugía se necesitó sólo en un 14,29% de las madres aymarás sobre los 3.000 metros y durante la segunda etapa no se encontraron. Esta relación es interesante ya que la cesárea es una operación de urgencia cuya elección conlleva una patología del embarazo (materna o fetal previa). En esta misma línea vemos como las madres aymarás fuera del núcleo urbano y a medida que asciende en altitud tienen embarazos más fisiológicos, destacando la disminución del Retardo de crecimiento intrauterino (menor peso al nacer del cual ya hablaremos), Síndrome hipertensivo del embarazo el cual según estudios previos aumenta con la altura (40, 41, 42, 50) y de partos prematuros.

La evaluación nutricional de las madres nos muestra que en el peso previo al embarazo eran similares (promedios 59 kg, 56 kg y 58,5 kg para las menores de 1000, las de 1000 a 3000 y las de más de 3000 metros), el índice de masa corporal que corresponde al peso dividido por la talla al cuadrado, es un indicador sensible de la situación de nutrición arrojó valores superiores a 25 en todos los grupos lo que significa que en promedio todas las madres se encontraban en situación de sobrepeso al iniciar su gestación. La ganancia de peso durante la gestación fue de 10, 12 y 12,5 kg para cada grupo, lo cual se encuentra dentro de lo esperado para una gestación normal, sin embargo esto determino que los índices de masa corporal aumentarían hasta 30 lo cual sitúa a las madres de este

estudio en condición de obesidad, pero contrariamente a lo que se esperaría en frente a esta situación no se detectó un aumento de síndrome hipertensivo o de diabetes gestacional, en estos casos situación que pudiera deberse a un mejor manejo metabólico por parte de las madres aymará, abriendo toda una área nueva de investigación.

Un hallazgo interesante son los niveles de hematocrito y hemoglobina de las madres aymará, está descrito que a mayor altitud ambos parámetros se elevan tanto en población originaria de altura, como en población de costa que asciende a zonas de altura, efecto observado tanto en humanos como en animales (11,12,13,14,17,18,19,20,22,23, 35, 41, 44,45,49).

El estudio de la edad gestacional fue necesario ya que los partos prematuros (definidos como aquellos de menos de 37 semanas de gestación) se asocian a menores pesos de nacimiento y tallas y perímetros craneanos reducidos, tanto las edades gestacionales obstétricas (calculadas a partir de la fecha de última regla y/o con una ecografía precoz) como la pediátrica (calculada por el examen físico del recién nacido) permitieron separar del grupo total los recién nacidos a los prematuros.

Al analizar las variables perinatales: peso de nacimiento, talla del recién nacido, circunferencia craneana y peso placentario, no observamos diferencias significativas entre los grupos aymará y no aymará, ni entre los distintos niveles de altura, a decir verdad los promedios con o sin presencia de prematuros no difieren con lo esperado en condiciones normales contradiciendo todos los

trabajos publicados previamente (1,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,25,33,34,35,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,50)

La mayoría de las investigaciones previas en humanos y especialmente en población aymará adolecen de los siguientes aspectos:

- la definición de etnicidad, algunos consideraban aymarás al grupo estudiado por el área geográfica que ocupa, o si es que el sujeto en estudio se declaraba aymará, o si hablaba la lengua aymará (no olvidar que este lenguaje fue impuesto a muchos pueblos durante la dominación incaica y la conquista española).
- No controlaban las variables biosociales asociadas, las condiciones de pobreza, ausencia de educación, madres adolescentes, malnutrición materna, pobre o nula atención sanitaria del embarazo y el parto, por mencionar algunas de las analizadas durante esta tesis son claves para entender el fenotipo (variables perinatales)

Durante el desarrollo de esta tesis se han cumplido los objetivos planteados al inicio confirmando las hipótesis planteadas, generando nuevas interrogantes que permiten expandir esta línea de investigación. Siendo su principal Aporte al conocimiento la confirmación que la etnia aymará se encuentra adaptada al hábitat de altura, de modo que la hipoxia no afecta el desarrollo de sus gestaciones, y que las diferencias observadas en Perú y Bolivia se deben a la situación social de este grupo étnico.

Presentaciones y publicaciones

Estos resultados fueron presentados parcialmente:

1. Ante el Servicio de Salud de la Región de Arica y Parinacota en diciembre del 2009.
2. En el taller de Genómica andina: posible área interfásica entre la arqueología y la biomedicina, organizado por las Universidad de Tarapacá (Chile), noviembre 2009, y que conto con representantes de los servicios de salud de Tacna Perú y de Alto La Paz Bolivia.
3. los resultados parciales de esta investigación obtenidos durante el periodo 2007-2008 fueron presentados en el IV Workshop Internacional de Fisiología y Medicina de Altura, organizado por la Facultad de Medicina de la Universidad Católica del Norte y la Sociedad Chilena de Fisiología de Altura y Medicina de Montaña, realizado en la ciudad de La Serena entre el 28 y el 30 de Mayo 2008. Se adjunta copia del libro de resúmenes.
4. Los resultados totales fueron presentados en el VIII Congreso Mundial de Medicina y Fisiología de altura a realizado en Agosto de este año, en la ciudad de Arequipa, Perú, siendo publicado su resumen en la revista High Altitude Medicine & Biology Fall 2010, 11(3): 245-305.
5. Actualmente los resultados finales han dado paso a la redacción de dos trabajos uno dirigido a una revista biomédica de circulación nacional con los datos biosociales y biomédicos, el segundo dirigido a la

revista High Altitude Medicine & Biology con los resultados perinatales y de etnicidad.

Agradecimientos

Quiero expresar mi gratitud a quienes me apoyaron durante la aventura (por no decir odisea) de realizar esta investigación:

- A mis hijos por soportar a un padre ausente.
- A mi tutor el Prof. Francisco Rothhammer por sus sabios consejos y su guía certera, pero por sobre todo por confiar en mí y en mi modo de trabajar.
- A los revisores de mi tesis por sus consejos y su paciencia para reunirnos.
- A la profesora Juana Pincheira, por recibirme en el programa y enseñarme la disciplina del hombre de ciencias.
- Al doctor Felipe Gajardo amigo, colega y enlace con el Hospital de Arica.
- A todos los que de alguna forma me apoyaron: a Yahaira, Macarena, dra. Gloria Calaf, Camila, Juanita, Daniel, el equipo de matronas del Hospital de Arica, la señora Rosa Oyarzun, y tantos otros más.

Bibliografía

1. H. N. Hulgrew "High Altitude Medicine" Capítulos 1, 2 y 3 Ed. Universidad de Stanford California 1997.
2. H. S. Kats "Introduction to session "symposium on human adaptation"" reprint Am. J. Physical Anthropology. Vol 32 (2) 1970.
3. P. Soto & F. Rothhammer " Adaptación Biológica a la Altura" Chungara Vol 5 pag. 61-64 1975.
4. B. Huddleston et cols. "Hacia un análisis del medio ambiente y las poblaciones de las zonas montañosas utilizando SIG" ONU-FAO medio ambiente y recursos naturales. Documento de trabajo n°10, Roma 2003.
5. Wikipedia http://es.wikipedia.org/wiki/población_mundial
6. M. Renom & M. Bidegain "curso de introducción a la meteorología 2010" ed. Univesidad Nacional. Montevideo Uruguay 2010.
7. Wikipedia http://es.wikipedia.org/wiki/atmósfera_terrestre
8. J. Pincheira "Daño, Reparación y Mutación del material genético" ed. Mediterráneo 2000.
9. A.M. Carrasco & B. Cofre "Conozcamos juntos la historia y la cultura de nuestra región" ed. Universidad de Tarapacá- programa explora CONYCIT 2003.
10. W.J. Schull & F. Rothhammer " The Aymaras" ed. Kluwer academic publishers 1990.

11. C. M. Beall "Andean, Tibetan and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia" Integrative and Comparative biology, vol 46 (1) pag 18-24, enero 2006.
12. C. M. Beall "Tibetan and Andean patterns of adaptation to high altitude hypoxia" Human Biol. Vol 72 (1) pag 201-228, febrero 2000.
13. C. M. Beall "Tibetan and Andean contrasts in adaptation to high altitude hypoxia" Adv Exp Med Biol. vol 475. Pag 63-74. 2000.
14. C.M.Beall "Two routes to functional adaptation Tibetan and Andean high altitude natives" PNAS vol 104 supp1. Pag 8655-8660 mayo 2007.
15. L.G.Moore "Human genetic adaptation to high altitude" High. Alt. Med.Biol. vol. 2 (2). Pag: 257-279. 2001.
16. J.L.Rupert & P.W. Hochachka "Genetic approaches to understanding human adaptation to altitude in the Andes" J. Experiment. Biol. Vol 204. Pag: 3151- 3160. 2001.
17. A.R. Frisancho et cols "Developmental, genetic and environmental components of aerobic capacity to high altitude" Am.J. Phys. Anthropol. Vol 96 (2). Pag: 431-442. Abril 1995.
18. A.R. Frisancho "Developmental adaptation to high altitude hypoxia" Int. J. Biometeorol. Vol 21 (2). Pag: 135-146. Junio 1977.
19. A.R. Frisancho "Perspectives on functional adaptation of the high altitude natives" Prog. Clin. Biol. Res. Vol 136. Pag: 383-407. 1983.
20. H. Guyton "Tratado de Fisiología Médica" 10 ed. Mc Graw Hill. 2004.

21. R. N. Lightowers & R. Lill "High level mitochondriology at high altitude"
EMBO reporst. Vol 21, (21). Pag: 1074-1077. 2001.
22. L. Calvo & S. Ramírez "Composición química de los órganos de los cobayos de altura" Tesis digitales UMMSM. 2005.
23. M. Ayon & S. Cueva "Adaptación del ganado bovino a la altura" Pub.Tec.
FMU N° 38. Pag: 1-8, 1988.
24. H. Hopper et cols "Response of skeletal muscle mitochondria to hypoxia"
Exp. Physiol. Vol. 88. Pag: 109-119. 2003.
25. X.X.Zhao et cols "Placental mitochondrial respiratory function of native Tibetan at high altitude" J. Chin. Med. Vol 87 (13). Pag: 894-897. Abril 2007.
26. R.Robinson "Genetics" 1° ed. Macmillan science library. 2003.
27. B. A. Pierce "Genetics a conceptual approach" 1° ed. W. H. Freeman.
2000.
28. Lodish et cols "Molecular cell biology" 4° ed. W. H.Freeman. 2000.
29. A. R. Templeton "Population genetics and micro evolutionary theory" Ed.
Wiley-Liss. 2006.
30. M. B. Hamilton "Population genetics" 1° ed. Wiley-Blackwell. 2009.
31. P. Fontecillas et cols. "Now shivering termogénesis capacity associated to mitochondrial DNA haplotypes and gender in the White-toothed shrew, *Crocidura Russula*" Mol.Ecol. Vol. 11 (5) pag. 939-945. 2002.
32. J. Emyres et cols. "Haplogroups associated differences in neonatal death and incidence of low birth weight at elevation: a preliminary assessment"
Am. J. Obstet. Gynecol. Vol 182 (6). Pag. 1599-1605. Junio 2000.

33. World Health Organization (WHO). "Expert committee on maternal and child health: public health aspect of low birth weight" WHO technical report series. Geneva Switzerland. 1950.
34. I.F. Bejorano et cols. "Variabilidad interpoblacional y diferencias ambientales maternas y perinatales del peso de nacimiento" Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá Vol. 28 (1) Pag: 29-39. 2009.
35. R. E. Behrman, R. M Kilgman, H. B. Jenson "Nelson Tratado de Pediatría" 17° ed. Elsevier. 2004.
36. N. A. Vargas "Pediatría Diaria para el Bicentenario" ed. Sociedad Chilena de Pediatría & Nestle-Nutrición. 2007.
37. Pérez Sánchez "Obstetricia" 2° ed. Mediterraneo. 1998.
38. D.B. Lamaglio et cols "Peso de nacimiento en comunidades de altura de la puna argentina: Antofagasta de la Sierra (Catamarca)" Antropo. Vol. 9 Pag: 61-70. 2005.
39. S. Moreno et cols. "Peso de nacimiento en ecosistemas de altura. Noreste argentino: Susques" Observator. Medioambiental. Vol. 6 Pag: 161-176. 2003.
40. J.P. Mortalo et cols "Birth weight and altitude: a study in Peruvian communities" J. Pediat. Vol. 136 (3) Pag: 324-329. Mayo 2000.
41. V. Espin "El recién nacido en altura" Bol. Med. Hosp. Inf. Mex. Vol. 57 (11) Pag: 663-668. 2000.
42. S. Hartinger "Birth weight High altitudes in Peru" Int. J. Gynaecol. Obstet. Vol 93 (3) Pag: 275-281. Junio 2006.

43. C. G. Julian et cols. "Evolutionary adaptation to high altitude: a view from utero" *Am. J. Hum. Biol.* Vol. 21 (5) Pag. 614-622. 2009.
44. L. G. Moore et cols. "Maternal adaptation to high altitude pregnancy: on experiment of nature-a review" *Placenta* Vol. 25 Suppl. A: 560-571. Abril 2004.
45. L. R. Greska "Growth and Development of Andean high altitude residents" *High. Alt. Med. Biol.* Vol. 7 (2) Pag: 116-124. 2006.
46. V. Tripathy & R. Gupta "Birth weight among Tibetans at different altitudes in India: are Tibetans better protected from IUGR?" *Am. J. Hum. Biol.* 17 (4) Pag: 442-450. Julio-Agosto 2005.
47. J.S. López-camello et cols. "Effect of the interacción between high altitude and socioeconomic factor on birth weight in a large sample from South America" *Am. J. Phys. Antropol.* Vol. 192 (2) Pag: 305-310. Febrero 2006.
48. L. Huincho "Growth at high altitude: hypoxia or poverty determined?" trabajo presentado en el VIII congreso de medicina y fisiología de altura, Arequipa Agosto 2010. *High Altitude Medicine & Biology* Fall 2010, 11(3): 245-305.
49. A. J. Llanos et cols. "Evolving in thin air lessons from the llama fetus in the altiplano" *Resp. Physiol. Neurobiol.* Vol 30 (2) Pag: 248-306. Septiembre 2007.
50. S. Zamudio et cols "Effect of altitude on uterine artery blood flow during normal pregnancy" *J. Appl. Physiol.* 79 (1) Pag: 7-14. 1995.

51. C.G.Julian et cols "Lower uterine artery blood flow and higer endothelium relative to nitric oxide metabolite levels are associated with reduction in birth weight at high altitude" Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 295 (3)r Pag: 906-915. Septiembre 2008.
52. M.C. Tisset Van Patot et cols "Human placental metabolic adaptation to cronica hypoxia, high altitude hypoxic preconditioning" Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 298 (1)r. Pag: 166-172. Enero 2010.
53. C.M. Beall at cols. "Natural selection on EPAS1 (HIF2a) associated with low hemoglobin concentration in Tibetans highlanders" PNAS Vol. 107 (25) Pag: 11459-11464. Junio 2010.
54. F. Rothhammer & T.D.Tidlehy "the late Pleistocene colonization of South America: an interdisciplinary perspective" Ann. Hum. Genet. Vol. 73 (pts) Pag: 540-549. Septiembre 2009.
55. F. Rothhammer et cols " Arqueological and mt DNA evidence from tropical lowland migrations during the late archaic I formative in northerm Chile" Rev. Chil. Hist.Nat. Vol. 82 (4) Pag: 543-552. Diciembre 2009.
56. www.ine.cl "Censo nacional año 2002".
57. www.deis.minsal.cl "indicadores de salud 2006, Servicio de Salud Arica".
58. F. Rothhammer & E. Llop "Poblaciones chilenas: Cuatro décadas de investigaciones bioantropologicas" ed. Universitaria. 2004.
59. J.Sandoval et cols "Variantes del ADNmt en isleños del lago Titicaca: Máxima frecuencia del haplotipo B1 y evidencia de efecto fundador" Rev. Peru. Biol. Vol 11 (2) Pag: 161-168. 2004.

60. M.L. Moraga et cols "Mitochondrial DNA polymorphisms in Chilean aboriginal populations: Implications for the peopling of the Southern cone of continent" Am. J. Phys. Antropol. Vol. 113 (1) Pag:19-29. Septiembre 2000.
61. M.L. Moraga et cols "Microevolution in prehistoric Andean populations: chronologic mtDNA variation in the desert valleys of northern Chile" Am. J. Phys. Antropol. Vol. 127 (2) Pag:170-181. Junio 2005.
62. H. Henríquez et cols "Caracterización genético molecular de habitantes de caleta Paposo, último reducto chango en Chile" Rev. Med. Chile Vol 132 Pag: 663-672. 2004.
63. M. De Lucca "Diccionario Aymará- Castellano" Ed. Comisión de alfabetización y literatura de Bolivia. 1983.
64. Listado de Apellidos Aymará JAYA RARA ARU. Publicación on line de la universidad de Tarapacá www.uta.cl
65. L. Bertonio S.J. "Vocabulario de la lengua Aymará" Ed. Por La Compañía de Jesús, Perú 1612.
66. E. Llop "Genetic composition of Chilean aboriginal populations: HLA and other genetic marker variation" Am. J. Phys. Antropol. Vol. 101 Pag: 325-332. 1996.
67. http://es.wikipedia.org/wiki/Educaci%C3%B3n_en_Bolivia