

Crecimiento fetal en hipoxia crónica: curvas percentilares de peso al nacer en altitud elevada

Fetal growth in chronic hypoxia: birth weight percentile curves at high altitude

David ANCCASI HERMOZA¹, Carlos TORRES SALINAS^{1,2}

1 Servicio de Neonatología. Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé – EsSalud, Huancayo, Perú.

2 Escuela Académico Profesional de Medicina Humana, Universidad Continental, Huancayo. Perú.

Recibido: 8/agosto/2025. Aceptado: 18/noviembre/2025.

RESUMEN

Introducción: Las curvas de crecimiento al nacer utilizadas actualmente no son adecuadas para neonatos en zonas de gran altitud, se busca proponer curvas ponderales para neonatos nacidos a gran altitud.

Métodos: Estudio transversal y retrospectivo, basado en datos antropométricos de 30,756 neonatos nacidos entre enero de 2012 y diciembre de 2024 en un hospital situado a 3,250 msnm. Se incluyeron neonatos desde las 28 hasta las 42 semanas, con peso al nacer registrado dentro de las primeras 24 horas de vida. Se calcularon los percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95 del peso al nacer mediante modelos de regresión cuantílica, por sexo y edad gestacional. La bondad de ajuste de los modelos se evaluó con el criterio de información de Akaike y la prueba de Kolmogorov-Smirnov, finalmente se comparó con las gráficas INTERGROWTH-21st.

Resultados: Los percentiles de peso al nacer entre sexos no mostraron diferencias significativas, sino hasta después de las 37 semanas, con pesos promedio mayores en los varones, siendo la mayor de +150 g a las 42 semanas; y en su comparación respecto a INTERGROWTH-21st, se evidenció pesos más bajos para ambos sexos.

Conclusiones: Las curvas percentilares obtenidas sugieren que, para una evaluación más precisa del crecimiento fe-

tal e identificación de neonatos en riesgo en poblaciones de gran altitud, es recomendable utilizar tablas diferenciadas, debido a las diferencias de crecimiento intrauterino, derivadas de un entorno de hipoxia hipobárica crónica.

PALABRAS CLAVE

Adaptación biológica; restricción del crecimiento Intrauterino; peso fetal; hipoxia fetal; altitud; (DeCS Bireme).

ABSTRACT

Introduction: Currently used birth growth charts are not suitable for newborns in high-altitude areas. This study aims to propose weight charts for newborns born at high altitudes.

Methods: This was a retrospective, cross-sectional study based on anthropometric data from 30,756 newborns born between January 2012 and December 2024 in a hospital located at 3,250 meters above sea level. Newborns were included from 28 to 42 weeks, with birth weight recorded within the first 24 hours of life. The 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentiles of birth weight were calculated using quantile regression models by sex and gestational age. The goodness of fit of the models was assessed using the Akaike information criterion and the Kolmogorov-Smirnov test, and finally compared with the INTERGROWTH-21st charts.

Results: Birth weight percentiles between sexes did not show significant differences until after 37 weeks, with higher average weights in males, the highest being +150 g at 42 weeks. When compared with INTERGROWTH-21st, lower weights were evident for both sexes.

Correspondencia:

Carlos Torres Salinas
ctorress@continental.edu.pe

Conclusions: The percentile curves obtained suggest that, for a more accurate assessment of fetal growth and identification of at-risk newborns in high-altitude populations, it is advisable to use separate charts, due to differences in intrauterine growth resulting from a chronic hypobaric hypoxia environment.

KEY WORDS

Adaptation, Biological; Fetal Growth Retardation; Fetal Weight; Fetal Hypoxia; Altitude. (MeSH terms).

INTRODUCCIÓN

Los niveles de desarrollo físico en los recién nacidos están reflejados por su crecimiento intrauterino y por ende su estado nutricional, y este último resulta esencial en la supervivencia temprana y el desarrollo post natal. Por lo tanto, las evaluaciones de salud precisas son fundamentales; en ese sentido, la curva de crecimiento al nacer es esencial para evaluar si el desarrollo físico de un niño es normal o no lo es^{1,2}. Así, su medición incluye las curvas de percentiles de peso al nacer, longitud, circunferencia de la cabeza y de tórax, para las diferentes edades gestacionales.

En ese sentido, comprender que el crecimiento fetal adecuado es un indicador crítico del estado de salud neonatal y que esta se ve influenciado por diversos factores ambientales, genéticos y maternos son cruciales^{3,4}. Tanto así que, la exposición a hipoxia crónica, propia de las poblaciones que residen a gran altitud, representa un desafío significativo para el desarrollo intrauterino^{5,6}.

Diversos estudios han demostrado que los neonatos nacidos en altitudes superiores a 2,500 metros sobre el nivel del mar presentan un peso al nacer significativamente menor en comparación con aquellos nacidos al nivel del mar⁷⁻⁹. Es por ello que, las referencias estándar de peso al nacer utilizadas globalmente, como las curvas INTERGROWTH-21st, pueden no necesariamente reflejar de modo adecuado los desenlaces subsecuentes a las condiciones fisiológicas y ambientales a la que están expuestas estas poblaciones, induciendo a una interpretación incorrecta del estado nutricional neonatal al momento de nacer.

En el contexto peruano, la región andina, caracterizada por altitudes superiores a los 3,000 metros, proporciona un entorno único para estudiar el crecimiento fetal bajo hipoxia crónica. Sin embargo, la falta de curvas percentilares específicas para estas poblaciones limita la capacidad de los profesionales de la salud para evaluar y clasificar con precisión el estado nutricional y el riesgo perinatal en los neonatos de estas zonas.

Dado que estas curvas de crecimiento ampliamente utilizadas se basan en datos de poblaciones al nivel del mar o a bajas altitudes, no son adecuadas para recién nacidos que se desarrollaron en gestaciones a grandes altitudes. Reciente-

mente, dos metaanálisis mostraron que el peso promedio al nacer disminuye desde 54,7 g hasta 96,9 g por cada 1000 m de aumento de altura^{10,11}.

Por otro lado, otros estudios han informado de una asociación significativa entre la altitud y el bajo peso al nacer, pero estas no están relacionadas necesariamente al nivel económico^{12,13}. Por lo anterior consideramos que la altitud debería incluirse como una variable de interés, y a su vez deberían establecerse curvas de crecimiento correspondientes a la altitud.

OBJETIVO

Este estudio tiene como objetivo desarrollar curvas percentilares específicas de peso al nacer para neonatos nacidos en altitudes elevadas, utilizando datos de 30,756 neonatos de un hospital, ubicado en los andes peruanos a 3,250 msnm, recopilados entre 2012 y 2024. Dichas curvas serán comparadas con la referencia internacional INTERGROWTH-21st para evaluar su aplicabilidad en esta población. La información generada busca proporcionar herramientas diagnósticas ajustadas al contexto de la hipoxia crónica, mejorando la detección y manejo oportuno de condiciones neonatales adversas en las regiones de gran altitud.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio de corte transversal y de carácter retrospectivo, empleando medidas antropométricas de neonatos nacidos en un hospital ubicado en los andes peruanos (a 3250 msnm), en el período comprendido entre enero de 2012 y diciembre de 2024. La información se extrajo de una base de datos perinatal y se corroboró mediante un doble registro independiente del servicio de neonatología; las discrepancias encontradas entre los datos fueron excluidas para el estudio. El peso al nacer se determinó en gramos utilizando básculas electrónicas sometidas a calibración periódica por el servicio de neonatología y controles de calidad del fabricante, no hubo cambios en los protocolos de medición o equipamiento durante ese período debido a contar con personal de planta y carencia de renovación de equipos. Se incluyeron únicamente neonatos únicos, con edades gestacionales de 28 a 42 semanas, cuyo peso se registró durante las primeras 24 horas de vida, y que no presentaron malformaciones congénitas ni patologías que pudieran incidir en el crecimiento intrauterino.

Asimismo, la investigación contó con la aprobación del comité de ética del hospital N°58-CIEI, respetando la confidencialidad y anonimato de los participantes.

Criterios de inclusión y exclusión:

Los criterios de inclusión abarcaron: Todos los neonatos vivos nacidos en el hospital desde enero de 2012 hasta di-

ciembre de 2024, cuyas madres residían a una altitud de entre 2500 y 3500 msnm, y que presentaban una edad gestacional al nacer comprendida entre 28 y 42 semanas.

Se excluyeron los embarazos múltiples, los casos con información clínica incompleta, así como aquellos con antecedentes de trastornos hipertensivos del embarazo (incluida la preeclampsia severa), diabetes gestacional, disfunción tiroidea, insuficiencia cardíaca o renal. También se excluyeron gestantes que no hubieran residido al menos un año en el rango de altitud previamente descrito, así como fetos con cromosomopatías, malformaciones congénitas mayores u otras condiciones capaces de impactar en el crecimiento y peso fetal.

Análisis estadístico

Este estudio se dividió en grupos por semanas de edad gestacional, con un grupo por cada semana gestacional; la edad gestacional del grupo de 28 semanas de gestación fue de 28^{0/7} – 28^{6/7} semanas, siendo del mismo modo para las siguientes edades gestacionales. La recopilación de datos, los controles logísticos y el análisis estadístico básico se realizaron utilizando el software R (versión 4.2.2).

Los datos con una distribución normal se expresaron como media $\pm$ desviación estándar (DE), las frecuencias se expresaron como números (%) y los datos con distribuciones sesgadas se expresaron como rangos intercuartiles. Los valores atípicos (media $\pm$ 5 DE) se eliminaron cuando se estableció un estándar de referencia. Se calcularon los percentiles 5, 10, 50, 90 y 95 del peso al nacer para cada semana de edad gestacional, estratificados por sexo. Para el desarrollo de las curvas percentilares, se utilizó el método Lambda-Mu-Sigma (LMS) mediante el modelo Generalized Additive Models for Location, Scale, and Shape (GAMLSS), empleando la distribución Box-Cox Cole and Green, ampliamente utilizada en estudios de crecimiento neonatal. La selección del mejor modelo se realizó mediante el criterio de información de Akaike (AIC), comparando distribuciones Normal, Box-Cox t y Box-Cox Cole and Green, eligiéndose la de menor AIC.

La comparación de las curvas ajustadas para sexo y edad gestacional obtenidas con la referencia INTERGROWTH-21st, se calcularon percentiles y puntajes Z para cada neonato utilizando la media y desviación estándar de la referencia internacional. Se emplearon las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Wilcoxon para determinar diferencias en la distribución del peso al nacer entre ambas referencias. Todas las pruebas estadísticas consideraron un nivel de significancia de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se encontró que para la totalidad de neonatos analizados, la población se distribuyó en 49.74 % mujeres (12,981) y 50.26 % varones (13,117); de los cuáles el 94.27 % fueron nacidos a término y 5.73 % prematuros; el mismo se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1. Frecuencia según edad gestacional para sexo masculino y femenino

Frecuencias por Edad Gestacional y Sexo						
EG	Mujeres		Varones		Subtotal	
	N	%	N	%	N	%
28	3	60.00	2	40.00	5	0.02
29	4	57.14	3	42.86	7	0.03
30	11	50.00	11	50.00	22	0.08
31	14	50.00	14	50.00	28	0.11
32	29	41.43	41	58.57	70	0.27
33	33	37.93	54	62.07	87	0.33
34	78	40.21	116	59.79	194	0.74
35	153	45.27	185	54.73	338	1.30
36	354	47.52	391	52.48	745	2.85
37	773	48.62	817	51.38	1590	6.09
38	2298	50.61	2243	49.39	4541	17.40
39	4567	52.46	4139	47.54	8706	33.36
40	3797	49.19	3922	50.81	7719	29.58
41	798	42.67	1072	57.33	1870	7.17
42	69	39.20	107	60.80	176	0.67
Total	12981	49.74	13117	50.26	26098	100

Dentro del grupo de neonatos pretérmino, el 4,89 % fueron clasificados como pretérmino tardío (34-36 semanas) y el 0,84 % como pretérmino temprano (28-33 semanas).

En cuanto al peso de nacimiento, la mayoría de los recién nacidos contaron con peso adecuado al nacer (98,75 %), macrosómicos (2,7 %), bajo peso al nacer (0,98 %), muy bajo peso al nacer (0,27 %) y extremo bajo peso al nacer (0,01 %). (Figura 1).

Los percentiles de peso de nacimiento fueron calculados y diferenciados por sexo. Se verificó la normalidad de la distribución de los pesos de nacimiento y se analizó la similitud de medias a través de la prueba t de Student. Se encontró que no hay diferencias significativas en el peso de nacimiento entre varones y mujeres hasta la semana 36 de edad gestacional; sin embargo, a partir de la semana 37 se evidenció mayor status ponderal en los varones (Figura 2).

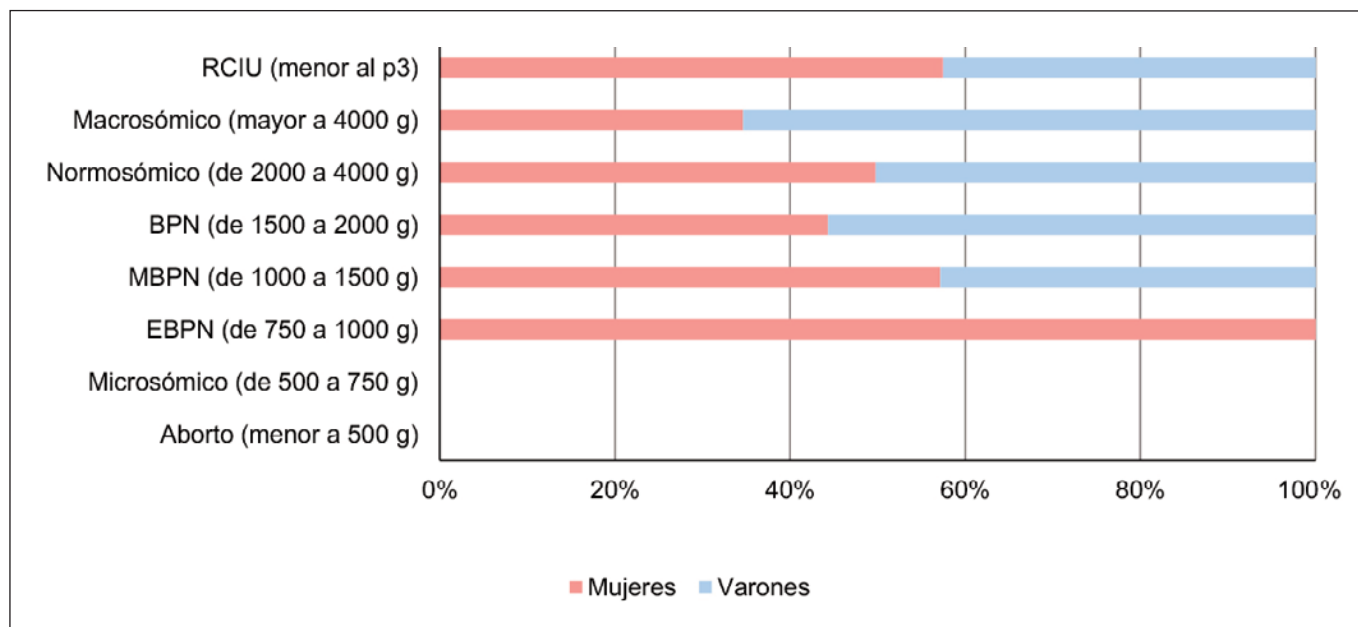


Figura 1. Distribución de la población estudiada en función de la clasificación según edad gestacional al nacer

Seguidamente, se procedió a integrar en una sola gráfica percentilar el comportamiento ponderal según edad gestacional, indistintamente del sexo (Figura 3).

Se identificó una diferencia significativa en los percentiles de peso de nacimiento entre varones y mujeres a partir de la semana 37 de gestación, mientras que para neonatos pretérmino no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el peso de nacimiento entre sexos.

Finalmente, las curvas de percentiles recientemente desarrolladas para el peso al nacer de los recién nacidos en áreas de gran altitud se compararon con el estándar internacional INTERGROWTH-21st (Figura 4). En los percentiles 10, 50 y 90 de peso para edad gestacional en varones, los estándares entre INTERGROWTH-21st y los hallados en esta investigación fueron más cercanos respecto a otras edades gestacionales; mientras que en el resto se observó pesos menores en la población de gran altitud; del mismo modo, para el percentil 90 (p90), el estándar de gran altitud fue menor respecto al estándar internacional con una diferencia de hasta 390 g, y específicamente entre las semanas 40, 41 y 42. Sin embargo, para todos los percentiles estudiados se encontró mayores diferencias entre las 32 a 35 semanas.

Para el caso de mujeres, las curvas mostraron una mejor correlación entre las semanas 35 a 38, y se obtuvo una diferencia de hasta 264g en el percentil 90. Para la misma población, destaca que las diferencias más notorias y para los percentiles 10, 50 y 90 fueron a edades gestacionales menores; específicamente las 30 y 33 semanas (Figura 5).

DISCUSIÓN

Se considera altitud a los 1500 msnm debido a que, a partir de este, se ha observado incipientes adaptaciones y efectos que afectan un rendimiento físico que a nivel del mar se considerarían normales. En ese sentido, un estudio sobre estimación de la cantidad de población que humana que reside en grandes altitudes destaca que 500,3 millones de personas viven a ≥ 1500 msnm, 81,6 millones a ≥ 2500 msnm y 14,4 millones a ≥ 3500 msnm. Etiopía tiene la mayor población absoluta a ≥ 1500 y ≥ 2500 msnm, mientras que China la tiene a ≥ 3500 msnm, mientras que Bolivia presenta el mayor porcentaje a ≥ 2500 msnm y ≥ 3500 msnm¹⁴.

De ese modo, para entrar en contexto se debe recordar que; durante las primeras etapas del embarazo, el embrión se desarrolla en un entorno caracterizado por baja disponibilidad de oxígeno, donde en la fase histiotrófica son puramente dependientes de los sustratos presentes en dicho entorno y ello sucede hasta aproximadamente la décima semana de gestación, en condiciones de hipoxia relativa¹⁵. Se puede creer que esta condición reducida en oxígeno pueda ser necesaria para prevenir el daño celular ocasionado por especies reactivas propias del oxígeno¹⁶. Sin embargo, investigaciones recientes sugieren que la hipoxemia asociada a la altitud puede afectar adversamente el proceso de embriogénesis y, en consecuencia, la formación de órganos, como se presentó en un estudio que revela un número mayor de malformaciones en gestaciones a mayor altitud sobre el nivel del mar¹⁷.

A partir de la décima a la duodécima semana, estudios basados en ultrasonografía Doppler han documentado el inicio

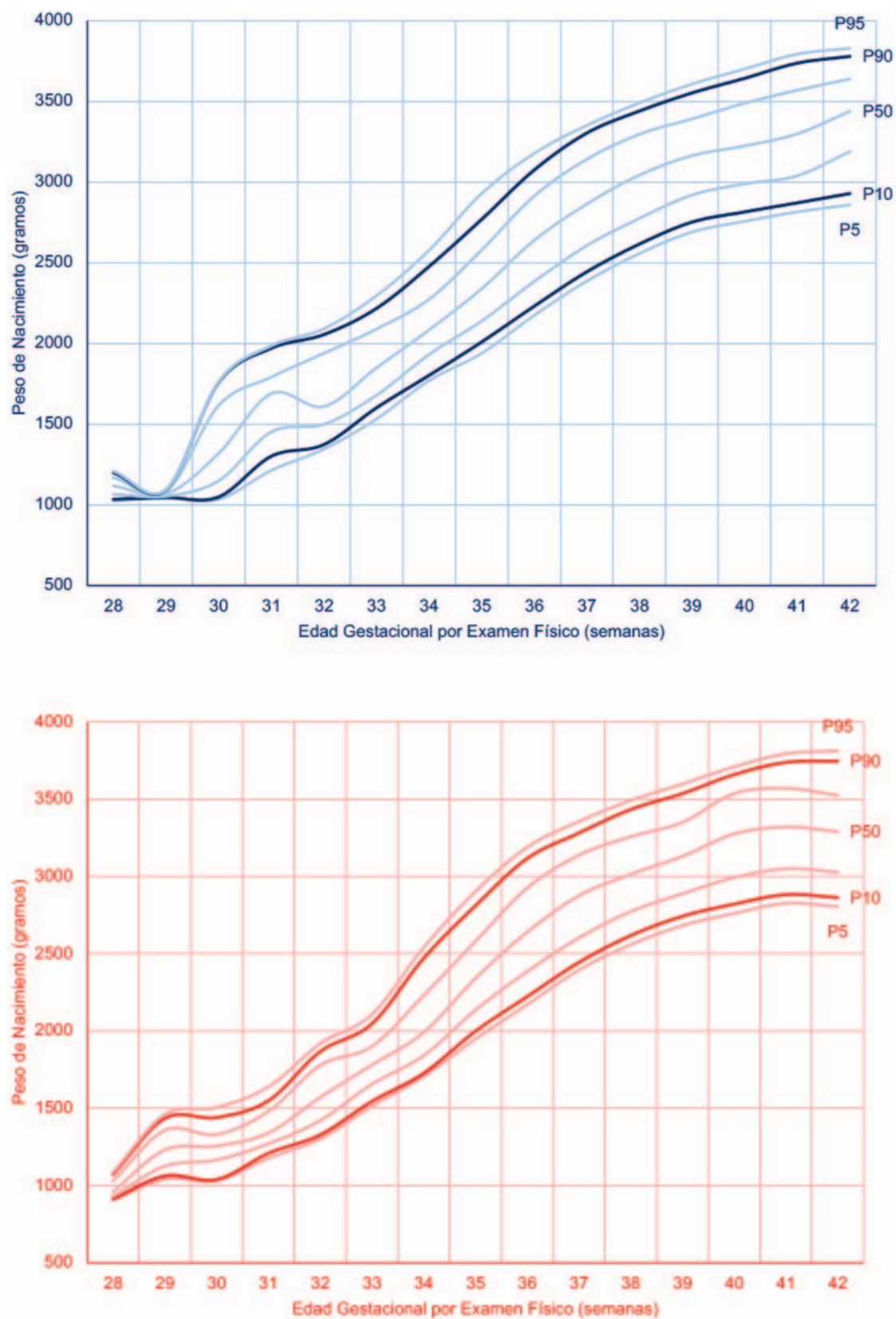


Figura 2. Curvas percentilares de peso al nacer de neonatos nacidos de gestación a 3250 msnm

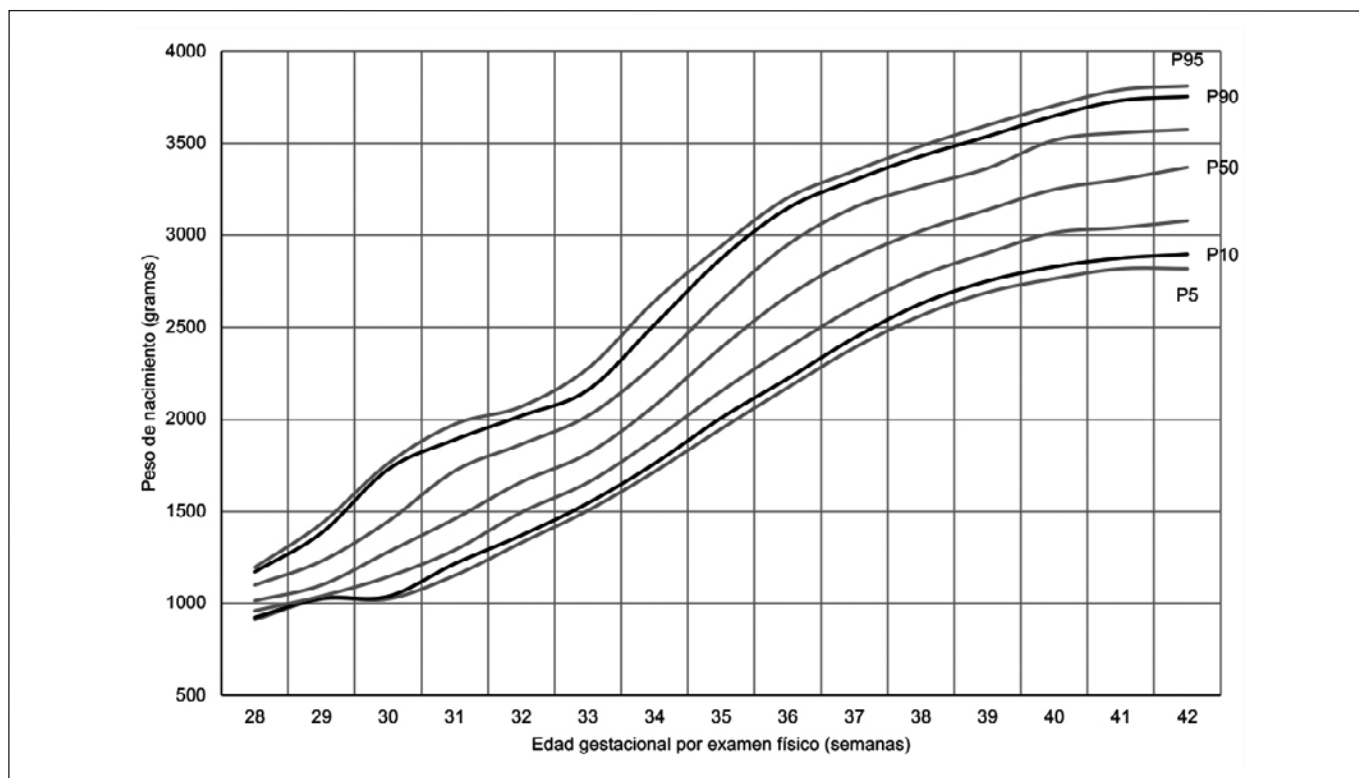


Figura 3. Curvas percentilares de peso al nacer para edad gestacional, en neonatos nacidos de gestación a 3250 msnm

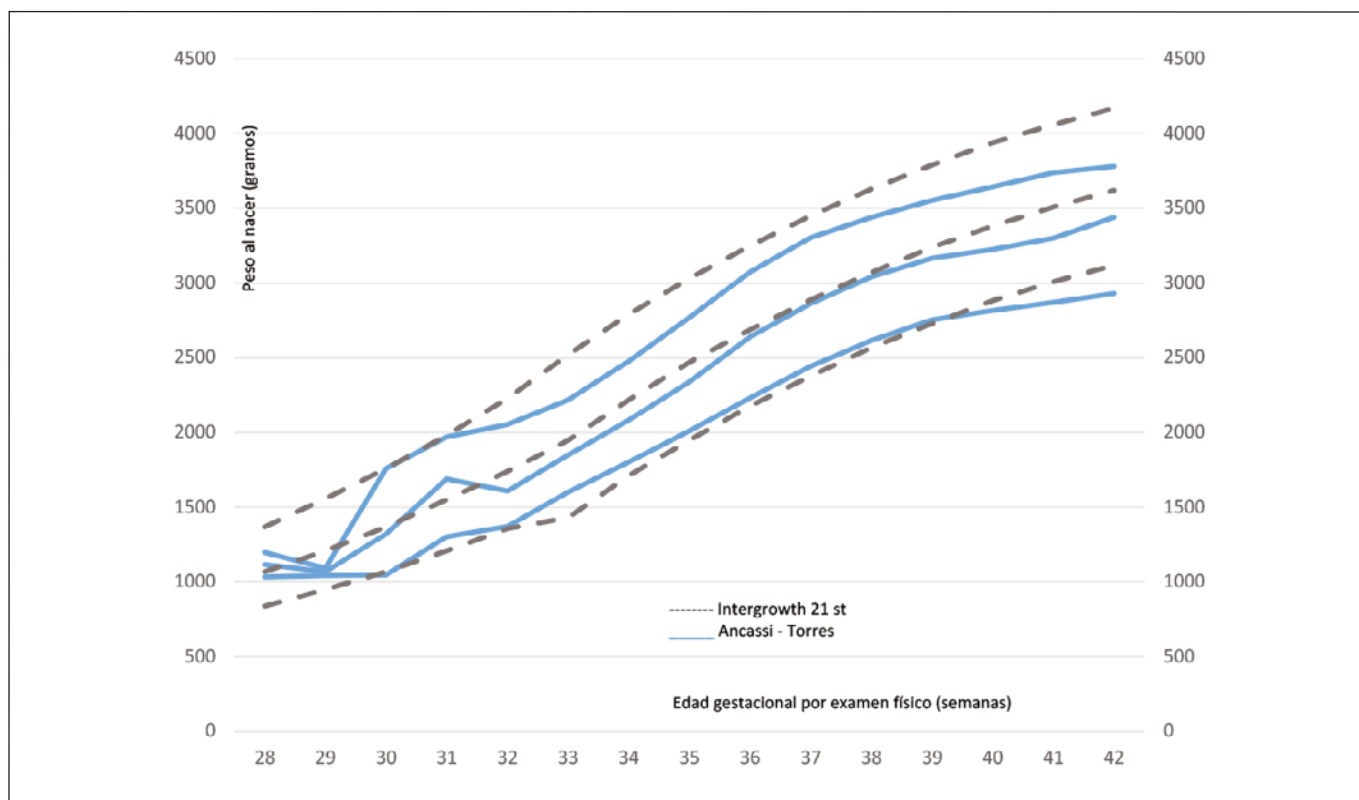


Figura 4. Comparación entre el crecimiento ponderal de neonatos masculinos, nacidos a 3250 msnm., versus INTERGROWTH-21st

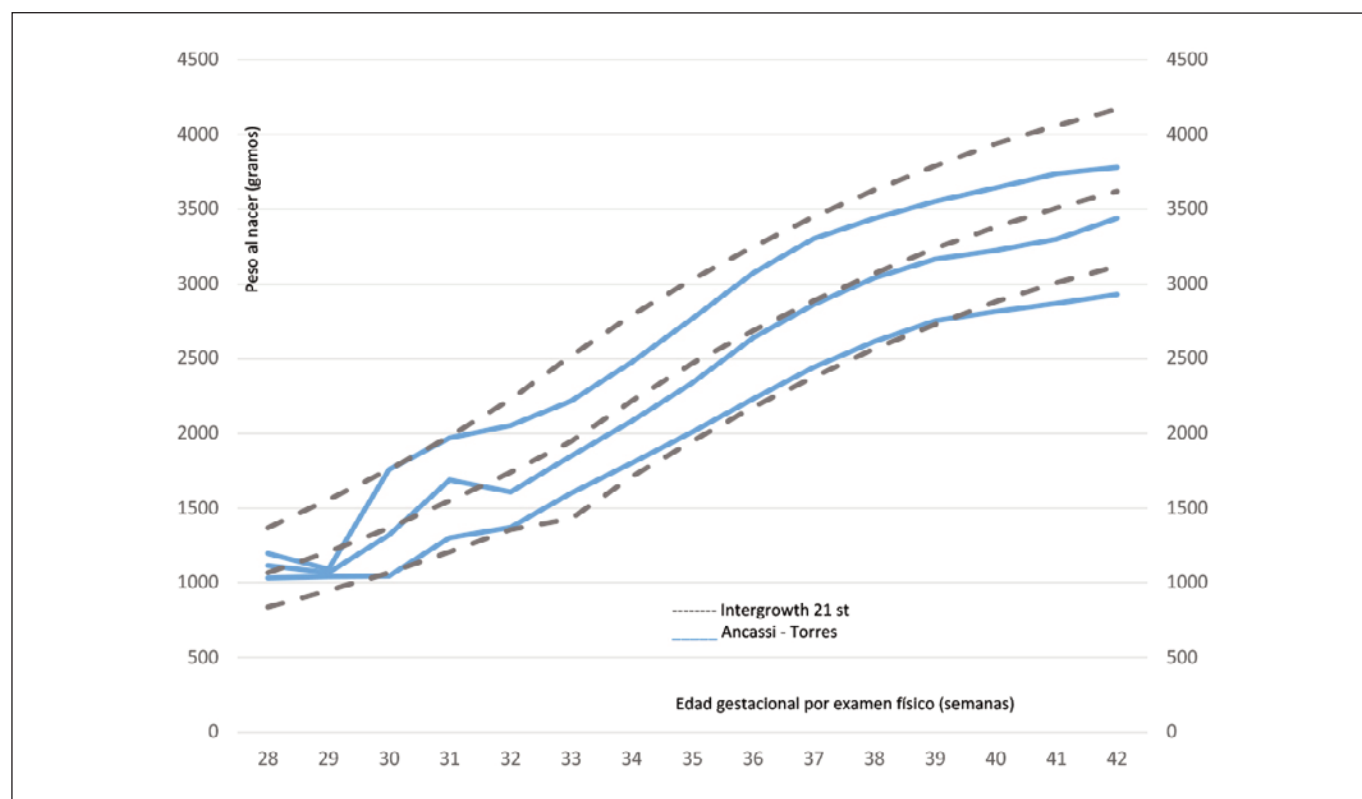


Figura 5. Comparación entre el crecimiento ponderal de neonatos femeninos, nacidos de gestación a 3250 msnm., versus INTERGROWTH-21st

del flujo sanguíneo hacia el espacio intervelloso. Una vez culminada la fase de organogénesis, se produce la transición hacia una nutrición predominantemente hemotrófica al comienzo del segundo trimestre, momento en el cual la circulación placentaria se encuentra completamente desarrollada. En esta etapa, la presión parcial de oxígeno en la placenta aumenta aproximadamente tres veces en comparación con los niveles iniciales¹⁸.

La presencia de estrés oxidativo durante esta transición se ha asociado con un mayor riesgo de preeclampsia y pérdida gestacional espontánea. De igual forma, la hipoxia inherente a la gran altitud repercute negativamente en esta fase crítica del desarrollo fetal, durante la cual tiene lugar la organogénesis y por ende es esperable desenlaces como un mayor número de mortalidad y/o malformaciones^{19,20}.

Del mismo modo, y de manera más específicamente respecto a este estudio también existe evidencia previa de resultados ponderales de recién nacidos, distintos a la población sobre el nivel del mar, existiendo incluso para ello estándares internacionales como el INTERGROWTH-21st, el cual fue elaborado con poblaciones nacidas a altitudes menores de 1600 m s. n. m., donde el peso promedio para un neonato masculino de 40 semanas es de aproximadamente 3,319 g, y para un neonato femenino, 3,229 g²¹. En contraste,

en nuestra cohorte, los pesos promedio a las 40 semanas fueron de 2,933 g (varones) y 2,850 g (mujeres), reflejando una reducción de aproximadamente 300–400 gramos. Esta disminución es consistente con estudios que han documentado que la hipoxia ambiental característica de las zonas de alta altitud limita el crecimiento fetal intrauterino.

La influencia negativa de la altitud sobre el peso al nacer ha sido ampliamente documentada. Un metaanálisis de Yao et al., encontró que el peso al nacer disminuye en promedio 102 gramos por cada 1000 metros de ascenso²². Así, a 3250 m s. n. m., se esperaría una reducción de 300 a 350 gramos, en línea con los hallazgos de este estudio.

La hipoxia crónica afecta múltiples aspectos del desarrollo fetal, desde la vascularización placentaria hasta la transferencia de nutrientes²³. Moore et al., demostraron que el volumen sanguíneo materno y la perfusión uterina se reducen significativamente en mujeres embarazadas residentes en altura, contribuyendo al retraso de crecimiento intrauterino²⁴.

Adicionalmente, existe evidencia de adaptaciones fisiológicas en poblaciones andinas, tibetanas y etíopes. Beall reportó que, en poblaciones andinas, se observan adaptaciones como mayores concentraciones de hemoglobina materna y mayor flujo sanguíneo uteroplacentario, lo que puede mitigar par-

cialmente los efectos adversos de la hipoxia²⁵. Sin embargo, estas adaptaciones no eliminan completamente la reducción del peso al nacer.

Un aspecto importante a considerar es la necesidad de contar con curvas de crecimiento específicas para altitud. Giussani et al. propusieron que la utilización de estándares basados en poblaciones de nivel del mar podría sobreestimar la prevalencia de RCIU en poblaciones de gran altitud, dado que la menor masa corporal puede representar una adaptación fisiológica y no necesariamente patología²⁶.

Finalmente, en un análisis realizado por Julian et al., se evidenció que los hijos de madres residentes en altura presentaban una tasa menor de complicaciones perinatales que aquellas de madres trasladadas recientemente a altura, lo que refuerza el concepto de adaptación genética y epigenética a ambientes hipobáricos²⁷.

En conclusión, nuestros hallazgos refuerzan la evidencia de que el peso al nacer se encuentra sistemáticamente reducido en poblaciones de gran altitud debido a la hipoxia ambiental, y que las comparaciones deben realizarse con estándares específicos para evitar errores diagnósticos. Se recomienda el desarrollo de curvas locales ajustadas a la altitud, que reflejen adecuadamente la fisiología de estas poblaciones.

Las limitaciones de este estudio incluyen el tamaño reducido de la muestra en los grupos de neonatos prematuros, especialmente en edades gestacionales extremas. Además, la falta de estandarización en los registros hospitalarios impidió la recolección de algunos datos relevantes, como la altura materna, que puede influir en el crecimiento fetal y el estudio que se llevó a cabo en un hospital (EsSalud), donde los pacientes tienen un trabajo formal y por ende un mejor acceso económico a diferencia del seguro integral peruano (SIS), donde es probable que las curvas ponderales sean aún más bajas.

CONCLUSIONES

Es esencial situarse en cada contexto de altitud sobre el nivel del mar y evaluar el desarrollo ponderal de los neonatos según tablas desarrolladas para tal condición. Este estudio demuestra la influencia de la hipoxia hipobárica en la reducción del peso final que presentan fetos que se desarrollan en gestaciones expuestas a gran altitud. Recomendamos la realización de estudios multicéntricos con un diseño prospectivo riguroso que incluya más neonatos prematuros y a la vez considere el asentamiento histórico de grupos poblacionales a lo largo de la cordillera de los andes en América Latina, para una diferenciación más precisa de poblaciones de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- Norris T. Prenatal and infant growth. In: Cameron N, Schell LM, editors. Human Growth and Development. 3rd ed. Academic Press; 2022. p. 23-72. doi:10.1016/B978-0-12-822652-0.00021-3.
- Altamier L, Phillips R. The Neonatal Integrative Developmental Care Model: Advanced Clinical Applications of the Seven Core Measures for Neuroprotective Family-centered Developmental Care. *Newborn Infant Nurs Rev.* 2016;16(4):230-44. doi:10.1053/j.nainr.2016.09.030.
- Malhotra A, Allison B, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase G, Miller S. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. *Front Endocrinol.* 2019;10:55. doi:10.3389/fendo.2019.00055.
- Chew L, Osuchukwu O, Reed D, et al. Fetal Growth Restriction. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan [updated 2024 Aug 11; citado 2025 May 4]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562268/>
- Hutter D, Kingdom J, Jaeggi E. Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system: a review. *Int J Pediatr.* 2010;2010:401323. doi:10.1155/2010/401323.
- Avila-Hilari A, Tinoco-Solorzano A, Vélez-Páez J. Critical pregnancy at altitudes: A look at Latin America. *Med Intensiva.* 2024;48(7):411-20. Disponible en: <https://www.medintensiva.org/en-critical-pregnancy-at-altitude-a-articulo-S2173572724001024>
- Haas J, Baker P, Hunt E. The Effects of High Altitude on Body Size and Composition of the Newborn Infant in Southern Peru. *Hum Biol.* 1977;49(4):611-28. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/41464481>
- Hernández-Vásquez A, Bartra A, Vargas-Fernández R. Altitude and Its Association with Low Birth Weight among Children of 151,873 Peruvian Women: A Pooled Analysis of a Nationally Representative Survey. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(2):1411. doi:10.3390/ijerph20021411.
- Bailey A, Donnelly M, Bol K, Moore L, Julian C. High Altitude Continues to Reduce Birth Weights in Colorado. *Matern Child Health J.* 2019;23(11):1573-80. doi:10.1007/s10995-019-02788-3.
- Grant I, Giussani D, Aiken C. Fetal growth and spontaneous preterm birth in high-altitude pregnancy: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;157(2):221-9. doi:10.1002/ijgo.13779.
- Yang L, Helbich-Poschacher V, Cao C, Klebermass-Schrehof K, Waldhoer T. Maternal altitude and risk of low birthweight: A systematic review and meta-analyses. *Placenta.* 2020;101:124-31. doi:10.1016/j.placenta.2020.09.010.
- Giussani D, Phillips P, Anstee S, et al. Effects of Altitude versus Economic Status on Birth Weight and Body Shape at Birth. *Pediatr Res.* 2001;49:490-4. doi:10.1203/00006450-200104000-00009.
- Wehby G, Castilla E, Lopez-Camelo J. The impact of altitude on infant health in South America. *Econ Hum Biol.* 2010;8(2):197-211. doi:10.1016/j.ehb.2010.04.002.
- Tremblay J, Ainslie P. Global and country-level estimates of human population at high altitude. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;118(18):e2102463118. doi:10.1073/pnas.2102463118.
- Chakraborty D, Rumi M. The Impact of Hypoxia in Early Pregnancy on Placental Cells. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):9675. doi:10.3390/ijms22189675.

16. Julian C, Wilson M, Moore L. Evolutionary adaptation to high altitude: a view from in utero. *Am J Hum Biol.* 2009;21(2):614-22. doi:10.1002/ajhb.20800.
17. Moore L, Charles S, Julian C. Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives. *Am J Phys Anthropol.* 2011;146(Suppl 53):25-64. doi:10.1002/ajpa.21659.
18. Bailey B, Euser A, Bol K, Julian C, Moore L. High-altitude residence alters blood-pressure course and increases hypertensive disorders of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(7):1264-71. doi:10.1080/14767058.2020.1745181.
19. Ibarra-Ibarra B, Luna-Muñoz L, Mutchinick O, Arteaga-Vázquez J. Moderate altitude as a risk factor for isolated congenital malformations. Results from a case-control multicenter-multiregional study. *Birth Defects Res.* 2024;116(7):e2335. doi:10.1002/bdr2.2335.
20. Gonzales GF, Tapia V, Fort AL. Maternal and perinatal outcomes in pregnancies at high altitude in Peru. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2025;38(1):1-7. doi:10.1016/j.jmfm.2024.10.005.
21. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora C, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: The Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.* 2014;384(9946):857-68. doi:10.1016/S0140-6736(14)60932-6.
22. Yao J, Jin Z, Li J, et al. Birth weight at high altitude: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2020;15(5):e0233386. doi:10.1371/journal.pone.0233386.
23. Zamudio S. High-altitude hypoxia and preeclampsia. *Front Biosci.* 2007;12:2967-77. doi:10.2741/2298.
24. Moore L, Charles S, Julian C. Humans at high altitude: hypoxia and fetal growth. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011;178(1):181-90. doi:10.1016/j.resp.2011.04.018.
25. Beall C. Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(Suppl 1):8655-60. doi:10.1073/pnas.0701985104.
26. Giussani D, Davidge S. Developmental programming of cardiovascular disease by prenatal hypoxia. *J Dev Orig Health Dis.* 2012;4(5):328-37. doi:10.1017/S2040174412000595.
27. Julian C, Moore L. Human genetic adaptation to high-altitude hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol.* 2017;258:18-27. doi:10.1016/j.resp.2017.03.009.