



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

**“RELACIÓN ENTRE LA EXPOSICIÓN
CRÓNICA A GRANDES ALTURAS Y
LA PRESENCIA DE ECTASIA
CORONARIA EN PACIENTES CON
INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO”**

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

MANUEL ALBERTO CHACON DIAZ

LIMA - PERÚ

2023

ASESOR

Mg. Henry Alexander Anchante Hernández

JURADO DE TESIS

MG. CÉSAR ANTONIO LOZA MUNARRIZ

PRESIDENTE

MG. JOSÉ LUIS ROJAS VILCA

VOCAL

MG. LUPE YSABEL VIDAL VALENZUELA

SECRETARIO (A)

DEDICATORIA.

A Yanina, Gabriel y Emily, mis motores de vida.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Tesis Autofinanciada

RELACIÓN ENTRE LA EXPOSICIÓN CRÓNICA A GRANDES ALTURAS Y LA PRESENCIA DE ECTASIA CORONARIA EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov Fuente de Internet	2%
2	www.frontiersin.org Fuente de Internet	2%
3	topsecretapiaccess.dovepress.com Fuente de Internet	2%
4	rcastoragev2.blob.core.windows.net Fuente de Internet	2%
5	Submitted to Chester College of Higher Education Trabajo del estudiante	1%
6	Submitted to Fiji National University Trabajo del estudiante	1%
7	www.wjgnet.com Fuente de Internet	1%
8	ispub.com Fuente de Internet	1%

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN ABSTRACT

<i>I. INTRODUCCION.....</i>	<i>1</i>
Antecedentes.....	1
Marco teórico.....	1
Planteamiento del problema.....	5
Justificación.....	5
<i>II. HIPÓTESIS.....</i>	<i>6</i>
<i>III. OBJETIVOS.....</i>	<i>7</i>
<i>IV. METODOLOGÍA.....</i>	<i>8</i>
Diseño del estudio.....	8
Diseño muestral.....	8
Variables de estudio.....	9
Procedimientos y técnicas de recolección de datos.....	10
Consideraciones éticas.....	11
Análisis estadístico.....	11
<i>V. RESULTADOS.....</i>	<i>13</i>
<i>VI. DISCUSION.....</i>	<i>17</i>
<i>VII. CONCLUSIONES.....</i>	<i>20</i>
<i>VIII. RECOMENDACIONES.....</i>	<i>21</i>
<i>IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</i>	<i>22</i>
X. ANEXOS	

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la asociación entre la exposición crónica a grandes alturas y la presencia de ectasia coronaria (EC) en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST). **Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo de casos y controles pareados. Se evaluó la relación entre la presencia de ectasia coronaria y la exposición crónica a gran altura, teniendo en cuenta variables intervinientes como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, tabaquismo y valores de hematocrito. Se excluyeron pacientes con patología inflamatorias crónicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y revascularizados previos. Se aplicó regresión logística multivariada para obtener el valor del OR y sus respectivos intervalos de confianza. **Resultados:** 18 casos y 18 controles fueron estudiados, la mayoría fueron varones con edad promedio de 65 años. Un 36% de la población provenía de gran altura de ellos 55.6% tenían ectasia coronaria. El valor promedio del hematocrito fue discretamente mayor en el nativo de gran altura ($46 \pm 7\%$ versus $42 \pm 5\%$, $p=0.094$). La regresión logística condicional multivariada no encontró una relación significativa entre la exposición a gran altura y el riesgo de presentar EC (OR:6.03, IC95%: 0.30-118, $p=0.236$). **Conclusión:** En pacientes con IMCEST, no encontramos asociación entre la exposición crónica a grandes alturas y la presencia de ectasia coronaria.

Palabras clave: Enfermedad de la Arteria Coronaria; Ectasia; Altitud; Infarto de Miocardio (Fuente: DeCS BIREME)

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association between chronic exposure to high altitude and the presence of coronary ectasia (CE) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Materials and Methods:** Retrospective matched case-control study. We evaluated the relationship between the presence of coronary ectasia and chronic exposure to high altitude, taking into account intervening variables such as arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, smoking and hematocrit values. Patients with chronic inflammatory pathologies, chronic obstructive pulmonary disease and previous revascularization were excluded. Multivariate logistic regression was applied to obtain the OR value and their respective confidence intervals. **Results:** 18 cases and 18 controls were studied, most of them were men with an average age of 65 years. Thirty six percent of the population came from high altitude, 55.6% of them had coronary ectasia. The mean hematocrit value was slightly higher in the high-altitude native ($46 \pm 7\%$ versus $42 \pm 5\%$, $p=0.094$). Multivariate conditional logistic regression did not find a significant relationship between exposure to high altitude and the risk of presenting CE (OR:6.03, IC95%: 0.30-118, $p=0.236$). **Conclusion:** In patients with STEMI, we found no association between chronic exposure to high altitude and the presence of coronary ectasia.

Keywords: Coronary artery disease; Ectasia; Altitude; Myocardial Infarction (Source: MeSH NLM).

I. INTRODUCCION

Antecedentes.

El infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST) es una causa frecuente de mortalidad y morbilidad a nivel mundial y dentro de sus causas se reportan algunas anomalías de las arterias coronarias como la ectasia coronaria (EC) hasta en el 3% de casos. (1,2)

Se considera que los productos derivados del óxido nítrico (ON) y la sobre estimulación crónica del endotelio vascular juegan un rol en la aparición de EC mediante la activación de las metaloproteinasas de pared (MMPs) y la disfunción endotelial. (3)

Estudios en pobladores residentes de grandes alturas (los andes peruanos, Tibet y Etiopía) encontraron sobre-expresión de ON con producción anormal de subproductos relacionados a daño endotelial; que, asociados a la hiperviscosidad sanguínea propia del aumento del hematocrito en el poblador de grandes alturas, influenciarían en la aparición de disfunción endotelial e inflamación, bases de la génesis de la EC. (4)

No se ha descrito hasta el momento una asociación entre la exposición crónica a grandes alturas y la presencia de EC como causa del IMCEST.

Marco teórico.

Definiciones.

Ectasia coronaria.- Se define como una dilatación anormal de la arteria coronaria epicárdica mayor a 1.5 veces el segmento coronario adyacente diagnosticada por angiografía coronaria o angiotomografía coronaria. (5)

Grandes alturas.- Se define como el territorio geográfico localizado por encima de los 2500 metros sobre el nivel del mar (msnm). (6)

Infarto de miocardio con elevación del segmento ST.- Elevación de enzimas cardíacas de necrosis acompañada de síntomas de isquemia miocárdica, debida a oclusión de la arteria coronaria por ruptura de placa aterosclerótica (infarto tipo I) y representada por elevación típica del segmento ST en el electrocardiograma. (7)

La enfermedad coronaria en pobladores de grandes alturas

El aumento progresivo de la altura sobre el nivel del mar, se caracteriza por disminución de la presión barométrica y de la presión parcial de oxígeno inspirado lo que se denomina hipoxia hipobárica que es la responsable del desarrollo y progresión del mal de montaña agudo y crónico. (8)

El mal de montaña crónico o enfermedad de Monge es una adaptación patológica del poblador de gran altura a la hipoxia hipobárica, y esta caracterizada por la aparición de poliglobulia (hemoglobina ≥ 21 mg/dl en varones y ≥ 19 mg/dl en mujeres), hipoxemia y en algunos casos hipertensión pulmonar. (9) Se presenta en casi el 10% de la población de los andes por encima de los 2500 msnm (10) y representa el estado fisiopatológico más severo de la mala adaptación a la altura. Caracterizado además por el aumento de la rigidez arterial (medida por la velocidad en el doppler pulsado carotido-femoral) y engrosamiento de la media-intima carotídea.(11)

La hipoxia hipobárica se ha relacionado a un aumento de la respuesta inflamatoria y oxidativa, aumentando la producción de radicales libres, peroxidantes lipídicos e inflamación. Esto limita la biodisponibilidad de ON aumentando sub productos

llamados *oxidative-inflammatory-nitrosative* “OXINOS” (por sus siglas en inglés) que se encuentran fisiológicamente elevados en nativos de altura, pero su respuesta exagerada ha sido asociada a disfunción endotelial y a daño estructural de los vasos sanguíneos del poblador de altura. (4) Sin embargo, se ha visto que los habitantes de gran altura sanos, presentan una función endotelial similar a los de nivel del mar a pesar del aumento de hematocrito, la viscosidad sanguínea y elevación de OXINOS, (12) por lo que otros factores clásicos de enfermedad coronaria podrían ser el origen de la disfunción endotelial.

Estos factores de riesgo clásicos de enfermedad coronaria tienen algunas características especiales en el poblador de altura; así, la hipertensión arterial (HTA) puede encontrarse más alta conforme aumenta la altura (nativos del Tibet) o ser más baja conforme se gana en altura sobre el nivel del mar (nativos de los Andes), (13) diferencias generadas por los diferentes patrones de adaptación genética a la altura, estilos de vida y factores climáticos. (8) En cuanto a la dislipidemia, existe mayor prevalencia de hipertrigliceridemia y disminución de HDLc (nativos de Tibet) aunque los hallazgos son controversiales ya que existe mucha relación con los estilos de vida y nivel socio-económico. (8) En cuanto a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha reportado una asociación inversa con la altura en varones (14) y en nuestro país un estudio transversal encontró una asociación inversa entre la altura > 2500 msnm y el score de riesgo a 10 años de Framingham sobre todo en lo referente a la presencia de diabetes mellitus. (15)

Mecanismos fisiopatológicos de la ectasia coronaria.

La EC (para algunos autores sinónimo de aneurisma coronario), se puede encontrar en aproximadamente el 2.7% de las coronariografías en general, es más frecuente

en varones jóvenes y coexiste con la enfermedad aterosclerótica coronaria en un 87% de casos. (16) La prevalencia de EC en pacientes con IMCEST es aproximadamente de 3 a 3.2% y se ha asociado a más eventos adversos mayores en el seguimiento a 4 años (1,2) , además se asume que el infarto de miocardio en pacientes con EC es más frecuente que en los pacientes sin EC (26.8% vs 19.1%). (17) Una tercera parte de los casos de EC descubiertas durante un síndrome coronario agudo, se localizan en la arteria culpable del infarto (ARI). (18)

La EC puede clasificarse en 4 tipos: tipo 1: ectasia difusa con lesiones aneurismáticas en 2 vasos; tipo 2: ectasia difusa en un vaso y ectasia discreta en otro vaso; tipo 3: ectasia difusa en un vaso y tipo 4: ectasia discreta en un vaso.(19) Algunos productos derivados del ON que generan estimulación crónica del endotelio vascular y disfunción de este, han sido relacionados a la aparición de EC mediante la activación de las metaloproteinasas de pared (MMPs) que son enzimas degradadoras de matriz extracelular en este caso de la pared vascular. (3) Esta etiología ha sido apoyada por el hallazgo de mayor frecuencia de EC en pacientes expuestos a herbicidas que estimulan la producción de ON por inhibición de la acetilcolinesterasa. (5)

Otros estudios han encontrado que algunas entidades clínicas estarían relacionadas a la aparición de EC, como por ejemplo la disfunción endotelial clásica (20) enfermedades reumatológicas, enfermedad de Kawasaki, Hipercolesterolemia familiar, infecciones por *Chlamydia pneumoniae*, adicción a cocaína, enfermedad de *sickle cell*, (5) procesos inflamatorios severos y crónicos que generen aumento de la proteína C reactiva, selectina E, etc (3), sobre expresión del sistema renina-angiotensina aldosterona, predisposición genética (21), valores elevados de

triglicéridos, relación LDL/HDL y otros factores de riesgo coronario conocidos (Hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo). (22,23) Otros marcadores como la relación proteína C reactiva/albumina (OR:3.05, IC95%: 1.021-9.165, p=0.001), la razón plaquetas/linfocitos (OR: 1.33, IC95%: 1.025-1.694, p=0.004) y la razón monocitos /HDLc (OR: 1.031, IC95%: 1.009-1.054, p=0.006), han sido también asociados independientemente a la presencia de EC. (24) También se ha sugerido que la EC sería componente de un trastorno vascular sistémico que asociaría la EC con la presencia de aneurismas aórticos e intracraneales. (25–27)

Planteamiento del problema.

Pregunta de investigación

¿ Existe asociación entre la exposición crónica a grandes alturas y la presencia de ectasia coronaria en pacientes con IMCEST?

Justificación.

No se ha descrito hasta el momento una asociación directa entre la exposición crónica a grandes alturas y el IMCEST con EC. Por lo anterior, teniendo en cuenta que en nuestro país un porcentaje importante de la población vive en ciudades de gran altura y que la enfermedad cardiovascular representa la segunda causa de muerte (sobretudo la etiología isquémica), se justifica evaluar si la residencia en ciudades de altura condiciona mayor posibilidad de desarrollar infarto de miocardio por EC.

II. HIPÓTESIS

La exposición crónica a grandes alturas está relacionada al hallazgo de EC en pacientes atendidos por IMCEST en el Instituto Nacional Cardiovascular INCOR

III. OBJETIVOS.

Objetivo general

Evaluar la asociación entre la exposición crónica a una altura mayor a los 2500 msnm y la presencia de EC en pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST.

Objetivos secundarios.

- Determinar las características de la población con infarto de miocardio por ectasia coronaria atendidos en el Instituto Nacional Cardiovascular INCOR.
- Determinar la arteria coronaria responsable del infarto más afectada por la ectasia coronaria.

IV. METODOLOGÍA

Diseño del estudio.

Se realizó un estudio de casos y controles prevalentes pareados por edad y sexo, consultando la base de datos de infarto de miocardio del centro de estudio. Se incluyeron pacientes de ambos sexos y mayores de 18 años con IMCEST atendidos en el Instituto Nacional Cardiovascular INCOR de la ciudad de Lima-Perú, durante los años 2016 - 2022.

Se incluyeron como casos a pacientes con IMCEST con hallazgo de ectasia coronaria en la coronariografía de la arteria responsable del infarto (ARI), y como controles a los pacientes con IMCEST sin hallazgo de ectasia coronaria en la coronariografía de la ARI.

Se excluyeron pacientes con antecedentes de: infarto de miocardio y/o revascularización miocárdica, patología reumatológica o patología pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pacientes nativos de nivel del mar o altura ≤ 2500 msnm y que vivan en ciudad de gran altura independientemente de los años que vivan en gran altura, paciente nativo de gran altura que proceda de ciudad de nivel del mar o ≤ 2500 msnm, pacientes con historias clínicas donde no se consigne el lugar de procedencia y lugar de nacimiento, gestantes y casos con arteria responsable del infarto indeterminada.

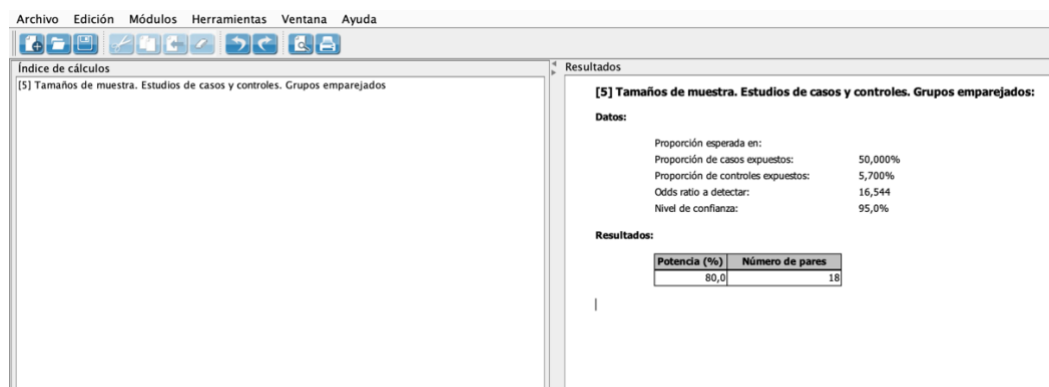
Diseño muestral.

Al no tener datos en la literatura, se realizó primero un estudio piloto para poder obtener el porcentaje de pacientes expuestos a la altura durante el año 2016. De un total de 191 casos atendidos en el centro de estudio, 15 (7.9%) fueron pacientes referidos de gran altura. Se realizó el estimado muestral para el piloto con un 99%

de IC, obteniendo una muestra para el piloto de 56 casos con IMCEST. Se encontró que 40% de los pacientes expuestos a gran altura y 3% de los no expuestos a gran altura tenían EC. Se encontró un OR de 16.3 para la presencia de EC en expuestos a gran altura.

Con estos datos del estudio piloto, se realizó el cálculo del tamaño muestral para un estudio caso-control pareado. Para un nivel de confianza del 95%, un poder de 80% y una relación caso:control 1:1, un porcentaje de controles expuestos a la gran altura según el piloto de 5.7% y un porcentaje de casos expuestos a gran altura de 50%; se obtuvo una muestra mínima de 18 pares, lo que hace un total de 36 pacientes con IMCEST para el estudio. (Figura 1)

Figura 1. Captura de pantalla de programa EPIDAT.



Variables de estudio.

La variable dependiente (presente en los casos) fue la presencia de ectasia coronaria de la ARI evidenciada durante la coronariografía.

La variable independiente fue la exposición crónica a grandes alturas definida como la residencia habitual de una persona en un lugar de altura mayor o igual a 2500 msnm. Para determinar si un caso o un control cumplía el criterio de exposición crónica a grandes alturas, se usó en primer lugar la descripción que figuraba en la historia clínica: natural y procedente de localidad de gran altura (que denotaba la residencia habitual del paciente en esa localidad). Para corroborar estos datos además se usó el ubigeo del documento nacional de identidad del paciente y se revisó en la historia virtual la presencia de atenciones médicas previas en el centro médico de la localidad de gran altura.

Las variables intervinientes fueron: antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia (antecedente de diagnóstico de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, o ambos, o hallazgo de valores elevados de LDLc y/o TG al ingreso hospitalario), tabaquismo (historia actual de tabaquismo) y hematocrito al ingreso al hospital.

Procedimientos y técnicas de recolección de datos.

Los datos se obtuvieron a partir de los registros de las historias clínicas de los pacientes con IMCEST atendidos en el centro de estudio. Las imágenes de la coronariografía de los casos descritos como EC, fueron evaluados por 02 cardiólogos intervencionistas para determinar si correspondía o no el diagnóstico de ectasia coronaria, ambos realizaron su diagnóstico de manera individual y se requirió una tercera opinión en caso de discrepancia.

Los controles fueron seleccionados de manera aleatorizada de la base de datos de IMCEST del centro de estudio, pareandolos a los casos en relación 1:1 según sexo y edad (+/- 5 años).

Consideraciones éticas.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y por el Comité de Ética del Instituto Nacional Cardiovascular-INCOR. Al ser un estudio retrospectivo en base a datos de historias clínicas no se requirió de la firma de un consentimiento informado. No se recolectó datos que puedan identificar a los pacientes del estudio y toda la información fue de uso exclusivo del investigador.

Análisis estadístico.

Las variables fueron expresadas en frecuencias y porcentajes en caso de ser categóricas y en medias o medianas con sus respectivas medidas de dispersión según distribución en caso de variables continuas. Se realizó el cálculo de las medidas de asociación entre las variables categóricas con la prueba de chi-cuadrado y para las variables numéricas (edad y hematocrito) se utilizó la prueba de t-test en caso de distribución normal o la de suma de cuadrados de Wilcoxon en caso de distribución no paramétrica.

Se realizó la prueba de hipótesis mediante la determinación del OR entre la variable de exposición (altura \geq 2500 msnm) y la de respuesta (ectasia coronaria). Finalmente, y debido a que el estudio de casos y controles fue emparejado por edad

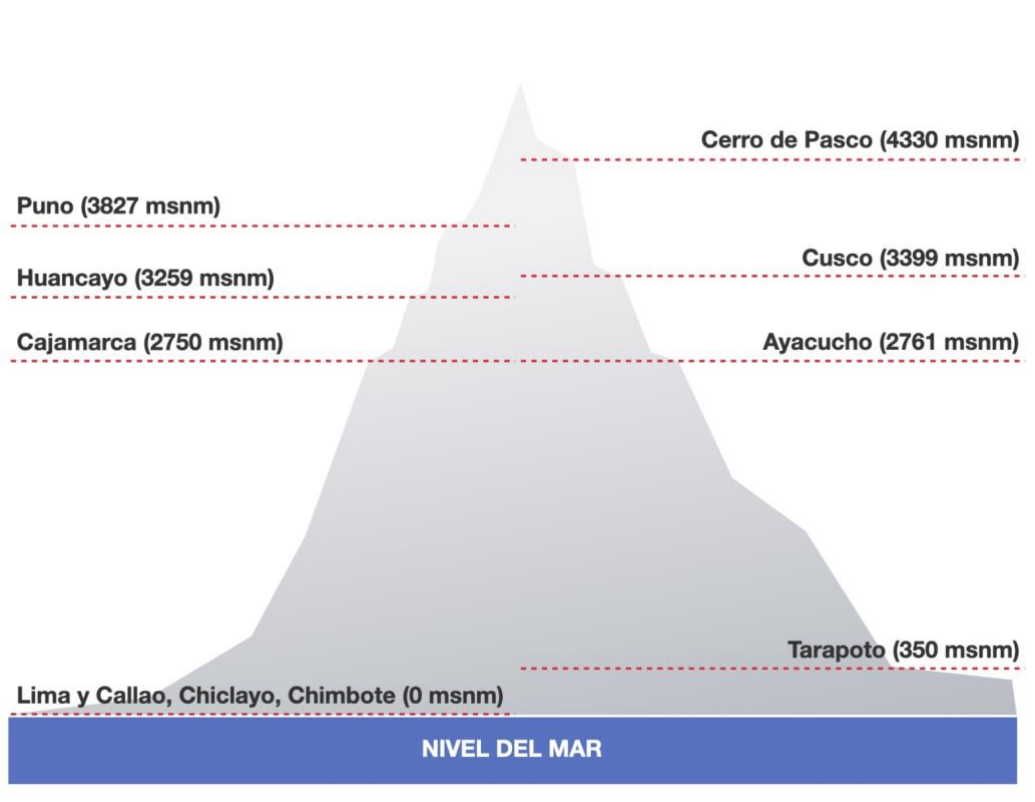
y sexo, se realizó un análisis de regresión logística condicional para determinar el impacto de otras variables confusoras (independientes).

Todos los procedimientos estadísticos fueron realizados utilizando el software Stata[®] versión 17.

V. RESULTADOS

Durante un periodo de 6 años (2016-2022), se encontraron 18 casos de EC entre los pacientes atendidos por IMCEST en el centro de estudio y se compararon con 18 pacientes sin EC como grupo control. En general la edad promedio de la población fue de 65 ± 9 años, 89% eran varones, 58 % eran hipertensos, 22% diabéticos, 72% dislipidémicos y 19.4% tabaquistas. Trece pacientes provenían de gran altura (36.1%), entre ellos de las ciudades de Cusco (5 casos), Cajamarca (2 casos), Huancayo (2 casos), Puno (2 casos), Ayacucho (1 caso) y Cerro de Pasco (1 caso). Veintitrés pacientes (63.9%) provenían de localidades a nivel del mar (Lima, Callao, Chiclayo, Chimbote) y un paciente de la ciudad de Tarapoto (350 msnm) (**Figura 2**).

Figura 2. Altura sobre el nivel del mar de procedencia de los pacientes



Las características de la población de estudio según casos de EC y controles sin EC se presentan en la **Tabla 1**. De los pacientes expuestos a gran altura el 76.9% tenían EC de la ARI en su cateterismo; mientras que, en los no expuestos a gran altura el hallazgo de EC fue de 34.7% ($p=0.035$).

El promedio de hematocrito fue ligeramente mayor en los casos con EC que en los controles sin diferencia estadística (46.2% versus 42,5%; $p=0.094$). (**Figura 3**). Del mismo modo lo valores promedio de hematocrito fueron mayores en el nativo de gran altura ($49.7\% \pm 6.6$ versus $41.3\% \pm 4.3$, $p=0.0001$).

La ARI más frecuente en los casos de EC fue la coronaria derecha (55.6%) y en los controles la descendente anterior (50%) (**Figura 4**).

Tabla 1. Características clínicas-epidemiológicas de los casos y controles

Variable	Casos con ectasia coronaria (n=18)	Controles sin ectasia coronaria (n=18)	Valor de p
Edad (años)*	65.7 \pm 9.8	65.5 \pm 9.6	0.946
Hematocrito*	46.2 \pm 7.3	42.5 \pm 5.3	0.094
Sexo masculino	16 (88.8%)	16 (88.8%)	1.000
Procedencia de Altura > 2500 msnm	10 (55.6%)	3 (16.7%)	0.035
Hipertensión arterial	12 (66.7%)	9 (50%)	0.500
Diabetes mellitus 2	1 (5.6%)	7 (38.8%)	0.041
Dislipidemia	13 (72.2%)	13 (72.2%)	1.000
Tabaquismo	5 (27.8%)	2 (11.1%)	0.402

* Media y desviación standard
msnm: metros sobre el nivel del mar

El análisis de regresión logística condicional bivariado y multivariado encontró que el habitante de gran altura con IMCEST tuvo seis veces más posibilidad de presentar el hallazgo de EC de la ARI, pero esta relación no fue estadísticamente significativa. (**Tabla 2**).

Figura 3. Valores de hematocrito (%) entre casos y controles

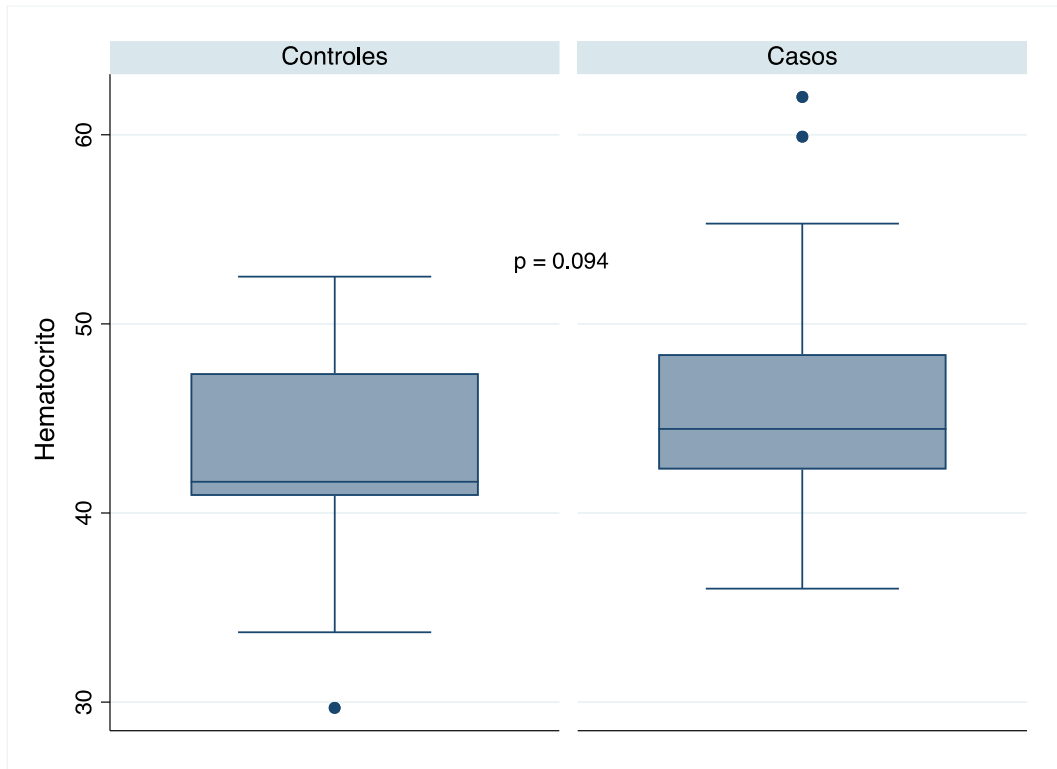
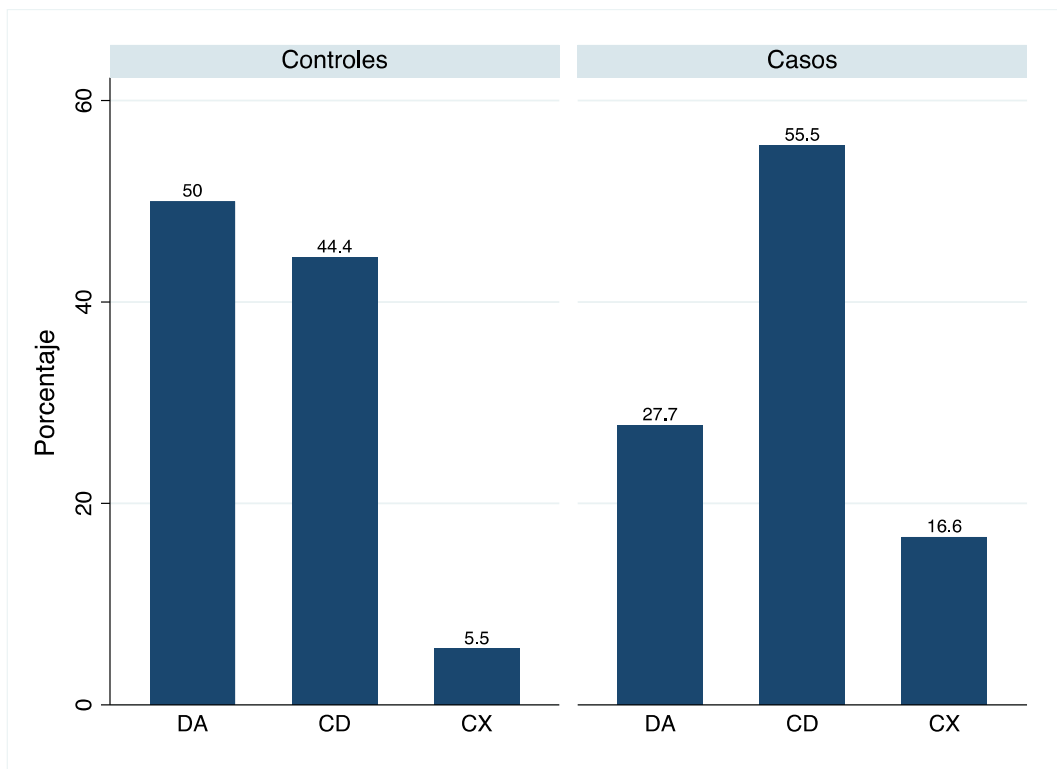


Figura 4. Arteria responsable del infarto entre casos y controles.



DA: Arteria descendente anterior, CD: Arteria coronaria derecha, CX: Arteria

circunfleja

Tabla 2. Análisis de regresión logística condicional bivariada y multivariada.

Variable	Análisis bivariado		Análisis multivariado	
	OR (IC 95%)	Valor de p	OR (IC 95%)	Valor de p
Procedencia de Altura > 2500 msnm	3.3 (0.9 – 12.1)	0.067	6.03 (0.30– 118)	0.236
Hipertensión arterial	2 (0.5 – 7.9)	0.327	0.6 (0.04 - 8.1)	0.704
Dislipidemia	1 (0.2 – 4.9)	1.000	0.9 (0.12 – 8.1)	0.994
Tabaquismo	2.5 (0.4 – 12.8)	0.273	22.3 (0.7 – 667)	0.073
Hematocrito	1.1 (0.9-1.2)	0.127	1.14 (0.9 - 1.4)	0.290

msnm: metros sobre el nivel del mar

VI. DISCUSION

En este estudio de casos y controles retrospectivo de pacientes con IMCEST atendidos en un centro de referencia nacional del Perú, encontramos que la exposición de los pacientes a gran altura (mayor a los 2500 msnm) no estuvo asociada a mayor frecuencia de ectasia coronaria al ajustarlo a otras variables de riesgo como la HTA, dislipidemia, tabaquismo y el valor de hematocrito del paciente.

Se estima que a nivel global aproximadamente 81 millones de personas viven en gran altura, representando el 1.07% de la población mundial.(28) En el Perú aproximadamente 8 millones de personas viven por encima de los 2500 msnm (25% de la población peruana), (28) lo que hace que los hallazgos del estudio tengan valor para la toma de decisiones de tratamiento en esta población.

No hay muchos datos sobre la prevalencia de EC en nuestro país. Un reciente estudio (29) encontró una prevalencia de EC de 1.2% del total de cateterismos en un periodo de 8 años (91 casos), siendo un 15% de estos (13 casos) asociados a un síndrome coronario agudo con elevación del ST. Los mismos autores reportaron mayor frecuencia de EC asociada a síndrome coronario agudo en pacientes procedentes de ciudades por encima de los 2500 msnm y la coronaria más afectada también fue la coronaria derecha. De igual manera nuestra población es similar a lo reportado por Wang (1) donde la EC asociada a IMCEST fue mayor en varones en su sexta década de vida (74% de varones con edad promedio de 62 años).

Si bien es cierto, que en el estudio el hematocrito fue levemente mayor en el poblador de gran altura, solo un paciente cumplía el criterio para catalogarlo como mal de montaña crónico (hematocrito de 63% en un poblador de la ciudad de Puno),

el 90% de los pacientes de altura tenían hematocrito $< 60\%$. Esta elevación del hematocrito podría ser un eslabón entre la exposición a gran altura y la aparición de EC y resalta la importancia de estudiar que otros factores relacionados a la exposición a gran altura (inflamación, hiperviscosidad, disfunción endotelial, etc) podrían influir en la aparición de EC.

A pesar de los cambios fisiológicos y fisiopatológicos encontrados en el poblador de gran altura, este estudio no logró encontrar relación entre estos y la aparición de EC debido a algunas causas como el propio diseño del estudio (caso-control prevalente pareado), el pequeño tamaño de individuos estudiados, el hecho de utilizar la data de historias clínicas no realizadas por el investigador, etc

La importancia de seguir estudiando la relación de EC y la exposición a gran altura radica en que se podrían tomar medidas de tratamiento especiales en pacientes con IMCEST procedentes de gran altura como por ejemplo la fibrinólisis (en el rango de tiempo adecuado) previa al tratamiento invasivo para poder disminuir la carga trombótica típica de los pacientes con EC, o el uso de la aspiración de trombo coronario como medida estándar durante el cateterismo a pesar de que su uso es controversial durante la angioplastia de las arterias coronarias no ectásicas durante un IMCEST. Si bien estas medidas podrían ser efectivas, aún faltan estudios que puedan demostrar su verdadera utilidad en los pacientes con IMCEST y coronarias ectásicas, mientras tanto solo existen reportes de mayor uso de trombectomía y menor tasa de implantación de stents en este contexto. (1)

Existe también controversia sobre la anticoagulación en el grupo de pacientes postinfarto de miocardio con EC. Un estudio ha encontrado en análisis multivariado que el riesgo de eventos cardiacos mayores (ECM) es mayor en pacientes con

infarto de miocardio por EC (HR 4.94, IC 95% 2.36-10.4, $p < 0.001$) que su contraparte no ectásica en el seguimiento a 4 años post infarto, y que con el uso de anticoagulación adecuada (warfarina para en tiempo en rango óptimo $\geq 60\%$) este riesgo de ECM disminuye significativamente. (2) Actualmente existe un estudio en curso a nivel latinoamericano que intentará responder cual es la mejor estrategia de anticoagulación-antiagregación para estos pacientes. (30)

Limitaciones

El estudio presenta las limitaciones propias de un estudio de casos y controles prevalentes (sesgo de reporte) y de un tamaño de muestra pequeño, relacionado también a la baja prevalencia de la enfermedad en la población. Por lo que no se podría descartar de manera definitiva que pueda existir asociación entre la exposición a grandes alturas y la presencia de EC en pacientes con IMCEST, lo que lleva a pensar que se haya producido un error tipo II durante el estudio (rechazar la hipótesis alterna cuando en realidad es verdadera).

Por el hecho de ser un estudio retrospectivo, no se han estudiado otros factores relacionados a la presencia de EC que la literatura menciona (entre ellos valores de laboratorio) por no estar todos presentes en los reportes de la historia clínica. Los resultados solo podrían ser aplicables a la población con IMCEST, ya que por la facilidad de realizar un estudio coronariográfico (gold estándar) en estos pacientes se escogió este método diagnóstico y no una angiotomografía coronaria para pacientes con síndrome coronario crónico ya que no esta disponible en muchas de las localidades de altura de donde provienen nuestros pacientes.

VII. CONCLUSIONES

En este estudio de pacientes con IMCEST, no se encontró asociación entre la exposición crónica a grandes alturas y la presencia de ectasia coronaria de la arteria responsable del infarto.

VIII. RECOMENDACIONES

Implementar un estudio de casos y controles incidentes de EC a nivel nacional en todo el contexto de la enfermedad coronaria (angina estable, inestable e infartos) y no solo en el IMCEST. Además de poder recolectar datos importantes que aseguren la exposición crónica a gran altura (inclusive desde generaciones anteriores del paciente) se podría también obtener datos laboratoriales y clínicos relevantes para una mejor caracterización de la asociación entre la exposición a grandes alturas y la aparición de EC.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang X, Montero-Cabezas JM, Mandurino-Mirizzi A, Hirasawa K, Ajmone Marsan N, Knuuti J, et al. Prevalence and Long-term Outcomes of Patients with Coronary Artery Ectasia Presenting with Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2021;156:9–15. doi:10.1016/j.amjcard.2021.06.037
2. Doi T, Kataoka Y, Noguchi T, Shibata T, Nakashima T, Kawakami S, et al. Coronary artery ectasia predicts future cardiac events in patients with acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017; 37(12):2350–5.
3. Manginas A, Cokkinos D V. Coronary artery ectasias: imaging, functional assessment and clinical implications. *Eur Heart J.* 2006; 27(9):1026-31.
4. Tymko MM, Tremblay JC, Bailey DM, Green DJ, Ainslie PN, Petersen O, et al. The impact of hypoxaemia on vascular function in lowlanders and high altitude indigenous populations. *J Physiol C.* 2019; 597:5759–76.
5. Ozturk S, Yetkin E, Waltenberger J. Molecular and cellular insights into the pathogenesis of coronary artery ectasia. *Cardiovasc Pathol.* 2018; 35:37–47.
6. Bigham AW. Genetics Of Human Origin and Evolution: High-Altitude Adaptations. *Curr Opin Genet Dev.* 2016; 41:8-13
7. Domienik-Karłowicz J, Kupeczyńska K, Michalski B, Kapłon-Cieślicka A, Darocha S, Dobrowolski P, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. Selected messages from the European Society of Cardiology document and lessons learned from the new guidelines on ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation-acute coronary syndrome. *Cardiol J.* 2021;28(2):195. Doi: 10.5603/CJ.a2021.0036

8. Mallet RT, Burtscher J, Richalet J-P, Millet GP, Burtscher M. Impact of High Altitude on Cardiovascular Health: Current Perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2021; 17: 317-35.
9. Gazal S, Espinoza JR, Austerlitz F, Marchant D, Macarlupu JL, Rodríguez J. et al. The Genetic Architecture of Chronic Mountain Sickness in Peru. *Front Genet.* 2019; 10:690. doi: 10.3389/fgene.2019.00690
10. Leon-Velarde F, Arregui A, Vargas M, Huicho L, Acosta R. Chronic mountain sickness and chronic lower respiratory tract disorders. *Chest.*1994;106(1):151–5. Doi: 10.1378/chest.106.1.151
11. Rimoldi SF, Rexhaj E, Pratali L, Bailey DM, Hutter D, Fajta F, et al. Systemic vascular dysfunction in patients with chronic mountain sickness. *Chest.* 2012;141(1):139–46. Doi:10.1378/chest.11-0342
12. Bailey DM, Rimoldi SF, Rexhaj E, Pratali L, Salmòn CS, Villena M, et al. Oxidative-nitrosative stress and systemic vascular function in highlanders with and without exaggerated hypoxemia. *Chest.* 2013;143(2):444–51. Doi: 10.1378/chest.12-0728
13. Aryal N, Weatherall M, Bhatta YKD, Mann S. Blood Pressure and Hypertension in Adults Permanently Living at High Altitude: A Systematic Review and Meta-Analysis. *High Altitude Medicine & Biology.* 2016; 117(3):185-93. Doi: 10.1089/ham.2015.0118
14. Woolcott OO, Castillo OA, Gutierrez C, Elashoff RM, Stefanovski D, Bergman RN. Inverse association between diabetes and altitude: A cross-sectional study in the adult population of the United States. *Obesity.*

2014;22(9):2080–90.

15. Hernández-Vásquez A, Vargas-Fernández R, Chacón-Díaz M. Association between Altitude and the Framingham Risk Score: A Cross-Sectional Study in the Peruvian Adult Population. *Int J Environ Res Public Heal*. 2022;19(7):3838-49. Doi: 10.3390/ijerph19073838
16. Giannoglou G, Antoniadis A, Chatzizisis Y, Damvopoulou E, Parcharidis G, Louridas G. Prevalence of ectasia in human coronary arteries in patients in northern Greece referred for coronary angiography. *Am J Cardiol*. 2006;98(3):314–8.
17. Sheng Q, Zhao H, Wu S, Liu R. Underlying factors relating to acute myocardial infarction for coronary artery ectasia patients. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(36):e21983. doi: 10.1097/MD.00000000000021983
18. Valente S, Lazzeri C, Giglioli C, Sani F, Romano SM, Margheri M, et al. Clinical expression of coronary artery ectasia. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007;8(10):815–20. Doi: 10.2459/jcm.0b013e3280115667
19. Devabhaktuni S, Mercedes A, Diep J, Ahsan C. Coronary Artery Ectasia-A Review of Current Literature. *Curr Cardiol Rev*. 2016;12(4):318–23.
20. Gürlek A, Esenboğa K, Özcan ÖU, Çiçek ÖF, Ayral PA, Kavas GÖ, et al. Serum nitric oxide levels in patients with coronary artery ectasia. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(12):947-52.
21. Yalcin AA, Akturk IF, Celik O, Erturk M, Hancer VS, Yalcin B, et al. Coronary Artery Ectasia Is Associated with the c.894G>T (Glu298Asp) Polymorphism of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene. *Tohoku J Exp Med*. 2014;232(2):137–44.

22. Qin Y, Tang C, Ma C, Yan G. Risk factors for coronary artery ectasia and the relationship between hyperlipidemia and coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis.* 2019;30(3):211–5.
23. Dastgir N, Masood A, Muqheet A, Khan Niazi GZ. Frequency of risk factors in patients of acute coronary syndrome due to coronary ectasia. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2020;28(6):312–5. Doi:10.1177/0218492320937155
24. Dereli S, Çerik İB, Kaya A, Bektaş O. Assessment of the Relationship Between C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio and the Presence and Severity of Isolated Coronary Artery Ectasia. *Angiology.* 2020;71(9):840–6.
25. Yetkin E, Waltenberger J. Novel insights into an old controversy: is coronary artery ectasia a variant of coronary atherosclerosis? *Clin Res Cardiol.* 2007;96(6):331–9.
26. Triantafillidi H, Rizos I, Androulakis A, Stratos K, Arvaniti C, Toutouzas P. Coronary artery ectasia, aneurysm of the basilar artery and varicose veins: common presentation or generalized defect of the vessel wall? A case report. *Angiology.* 2001;52(4):287–91.
27. Stajduhar KC, Laird JR, Rogan KM, Wortham DC. Coronary arterial ectasia: increased prevalence in patients with abdominal aortic aneurysm as compared to occlusive atherosclerotic peripheral vascular disease. *Am Heart J.* 1993;125(1):86–92.
28. Tremblay JC, Ainslie PN. Global and country-level estimates of human population at high altitude. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;118:18. e2102463118.

29. Rodríguez D, Rafael-Horna E, Quiroz J, Lévano-Pachas G, Meneses G. Características clínicas y angiográficas de pacientes con ectasia coronaria en un hospital de referencia. Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc. 2022;3(3):139–44.
30. Araiza-Garaygordobil D, Gopar-Nieto R, Sierra-Lara Martínez D, Belderrain-Morales N, Sarabia-Chao V, Alfaro-Ponce DL, et al. Dual Antiplatelet Therapy Versus Antiplatelet Monotherapy Plus Oral Anticoagulation in Patients with Acute Coronary Syndrome and Coronary Artery Ectasia: Design and Rationale of OVER-TIME Randomized Clinical Trial. High Blood Press Cardiovasc Prev 2022;29(5):463–8.

X. ANEXOS

Ficha de recolección de datos

Caso N°:.....

Ectasia coronaria: SI () NO ()

Altura de procedencia: \geq 2500 msnm () $<$ 2500 msnm ()

Edad: Sexo: M () F ()

Factores de riesgo clásicos:

Hipertensión arterial SI() NO()

Diabetes mellitus 2 SI() NO()

Dislipidemia : SI() NO()

Tabaquismo : SI() NO()

Hematocrito: %

Arteria ectásica responsable del infarto: DA () CX () CD ()