



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
ESCUELA DE POSGRADO

**ASOCIACIÓN ENTRE LA  
ERITROCITOSIS EXCESIVA Y EL  
RIESGO CARDIOVASCULAR EN  
ADULTOS VARONES RESIDENTES  
DE CERRO DE PASCO, PERÚ**

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS EN  
INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

MATILDE NOEMI CORANTE ZAMBRANO

LIMA, PERÚ

2017



**Asesor:** Dr. Francisco Villafuerte Castrillón

**Dedicatoria:**

Dedico esta investigación a mi familia en agradecimiento por su apoyo incondicional en lo académico y en la vida.

**Agradecimientos:**

Un agradecimiento muy especial al Dr. Francisco Villafuerte por su gran labor como asesor durante el proceso de elaboración de la tesis, y a los profesores de la Maestría en Ciencias en Investigación Epidemiológica por su guía dentro y fuera del aula.

## RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo. Numerosos estudios sugieren que la exposición a hipoxia crónica proporciona a los habitantes de altura de una protección natural contra las enfermedades cardiovasculares y metabólicas, en comparación con los habitantes de nivel del mar. Sin embargo, algunos habitantes de altura muestran intolerancia a la hipoxia crónica y desarrollan Mal de Montaña Crónico (MMC), un síndrome incapacitante caracterizado por eritrocitosis excesiva (EE;  $Hb \geq 21$ g/dL en hombres,  $Hb \geq 19$ g/dL en mujeres). Existe evidencia que sugiere que los sujetos con EE podrían sufrir también de trastornos metabólicos y cardiovasculares. Es posible entonces que la EE se encuentre asociada a una pérdida de la protección cardio-metabólica observada en los nativos de altura, y por lo tanto a un mayor riesgo cardiovascular (RCV). El objetivo del presente trabajo fue evaluar la asociación entre la EE y el RCV (medido con el Score de Framingham), en una población andina de altura. Este estudio transversal incluyó a 334 hombres de Cerro de Pasco, Perú a 4340msnm. Se evaluó la asociación entre la EE y el RCV a través de una regresión de Poisson de múltiples variables donde se ajustó por edad, saturación de oxígeno y sobrepeso/obesidad. El modelo ajustado mostró que la prevalencia de RCV elevado (>20%) en los pacientes con EE fue 2.4 (IC95%: 1.3–4.5,  $p=0.006$ ) veces la prevalencia en los sanos. Los resultados sugieren que los individuos con EE se encuentran en mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares.

## **ABSTRACT**

Cardiovascular diseases are the main cause of death worldwide. High-altitude hypoxia exposure is believed to provide highlanders with a natural protection against cardiovascular and metabolic diseases compared to sea-level inhabitants. However, some high-altitude dwellers become intolerant to chronic hypoxia and develop Chronic Mountain Sickness (CMS), an incapacitating syndrome characterized by excessive erythrocytosis (EE; Hb $\geq$ 21g/dL in men, Hb $\geq$ 19g/dL in women). Studies at HA suggest that subjects with EE may also suffer from metabolic and cardiovascular disorders. Thus, we hypothesize that EE is associated to the loss of the cardio-metabolic protection observed in highlanders, and therefore to a higher cardiovascular risk (CVR), evaluated using the Framingham General Equation. The aim of the present work was to evaluate the association between EE and CVR in a high-altitude Andean population. This cross-sectional study included 334 males from Cerro de Pasco, Peru at 4340masl. The association between variables was assessed through a Poisson multiple regression adjusted for age, oxygen saturation and overweight/obesity. The adjusted model showed that the prevalence of high CVR in patients with EE was 2.4 (95%CI: 1.3-4.5, p=0.006) times the prevalence in HH. The results suggest that, in addition to the symptomatology associated with CMS, individuals with EE are at higher CVR.

**Palabras clave:** Eritrocitosis excesiva, Mal de Montaña Crónico, enfermedad de Monge, riesgo cardiovascular, enfermedades cardiovasculares

## TABLA DE CONTENIDOS

I.	INTRODUCCIÓN .....	1
	Eritrocitosis Excesiva.....	1
	Riesgo cardiovascular en el mundo y en altura.....	2
	Asociación entre factores de riesgo cardiovascular y concentración elevada de hemoglobina	2
	Caminos causales propuestos .....	3
II.	PREGUNTA DE INVESTIGACION .....	9
	Objetivo principal .....	10
	Objetivo secundario .....	10
	A. Diseño del estudio .....	11
	B. Población.....	12
	C. Muestra .....	14
	D. Procedimientos y técnicas.....	14
	E. Operacionalización de variables .....	15
	F. Consideraciones éticas .....	17
	G. Plan de análisis .....	17
V.	RESULTADOS .....	19
	A. Características de los participantes.....	19
	B. Riesgo cardiovascular .....	22
	C. Factores de riesgo cardiovascular y presión arterial ambulatoria .....	26
VI.	DISCUSIÓN.....	31
	EE y RCV.....	31

EE y factores de RCV: parámetros metabólicos .....	32
EE y factores de RCV: presión arterial .....	33
EE y factores de RCV: perfil de hierro .....	34
Potenciales mecanismos de la relación entre el RCV y la EE.....	35
Fortalezas y limitaciones .....	40
VII. CONCLUSIONES.....	43
VIII. RECOMENDACIONES .....	45
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	46
X. ANEXOS.....	53
Anexo 1. Cálculo de la potencia estadística.....	53

## I. INTRODUCCIÓN

### **Eritrocitosis Excesiva**

La eritrocitosis excesiva (EE) se refiere al incremento excesivo en la producción de glóbulos rojos para la altura de residencia, y ha sido definida como una concentración de hemoglobina ([Hb])  $\geq 21$  g/dL en hombres y [Hb]  $\geq 19$  g/dL en mujeres a partir de un estudio epidemiológico en la ciudad de Cerro de Pasco, Perú. La EE es el signo principal del Mal de Montaña Crónico (MMC) y refleja una pérdida de adaptación a la hipoxia crónica (1). El MMC es un síndrome maladaptativo que se manifiesta a través de signos y síntomas tales como cianosis, tinnitus, fatiga mental y física, mareos, cefaleas y depresión, y se asocia a hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca en sus estadios más avanzados(2,3). En promedio, a nivel mundial, 5-10% de los ~140 millones de personas que habitan por encima de los 2500msnm desarrollan EE/MMC (2,4). En el Perú, donde alrededor de un tercio de la población vive a gran altura(5), estudios epidemiológicos en los Andes por encima de los 4000msnm revelan que entre 15-20% de la población adulta masculina desarrolla EE/MMC, y que su prevalencia aumenta con la edad, llegando hasta un 30% en la quinta década de vida(6,7).La ocurrencia de EE y MMC constituye un problema de salud pública dada su prevalencia y su efecto sobre el desarrollo social y ocupacional de los que la padecen.

## **Riesgo cardiovascular en el mundo y en altura**

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son las principales causas de muerte en el mundo(8), por lo que existe la necesidad de estudiar el riesgo cardiovascular (RCV) y sus factores asociados en las diferentes poblaciones a nivel global. Numerosos estudios en poblaciones de altura sugieren que la vida en condiciones de hipoxia crónica confiere a los nativos sanos una protección natural contra el desarrollo de ECV tales como la hipertensión arterial (HTA)(9–12), el infarto al miocardio y la enfermedad coronaria isquémica(13). Sin embargo, existe evidencia de que la presencia de EE, como reflejo de una pérdida de la adaptación a la vida en condiciones de hipoxia crónica, podría conllevar a una pérdida de la protección cardio-metabólica natural observada en los sanos (6). La hipótesis de una pérdida de la protección cardio-metabólica en los pacientes con EE encuentra sustento en observaciones de una asociación entre ciertos factores de riesgo cardiovascular y concentraciones elevadas de hemoglobina, y en potenciales caminos causales sugeridos en la literatura (Figura 1A, 1B y 1C).

## **Asociación entre factores de riesgo cardiovascular y concentración elevada de hemoglobina**

Estudios en poblaciones de altura muestran valores elevados de presión arterial (PA) (14) en los pacientes con EE, en comparación a los nativos sanos. En relación a los factores metabólicos asociados al RCV, numerosos estudios han encontrado un control de la glicemia deficiente en pacientes con EE(15,16), y recientemente una mayor prevalencia de síndrome metabólico en estos individuos en comparación a los nativos sanos(17). Resultados similares se han obtenido en relación a los

lípidos séricos, habiéndose encontrado una asociación entre la EE y las dislipidemias (18). En cuanto a estudios a nivel del mar, investigaciones en sujetos sanos han observado que valores elevados de PA se encuentran asociados a mayores concentraciones de hemoglobina (Hb) (19). Estos hallazgos en general indican que existe una relación entre los factores de riesgo cardiovascular y una concentración elevada de hemoglobina.

### **Caminos causales propuestos**

La hipótesis de una asociación entre el RCV y la EE encuentra sustento en los caminos causales propuestos en la literatura (Figura 1A, 1B y 1C). Brevemente, estos incluyen en primer lugar un impacto de la EE y la consecuente viscosidad sanguínea elevada sobre los factores de riesgo cardiovascular y el riesgo de eventos cardiovasculares, principalmente a través de la inflamación y el estrés oxidativo (20,21) (Figura 1A). Se ha demostrado que la reducción del hematocrito a través de hemodiluciones isovolémicas disminuye la PA en pacientes hipertensos, donde se sugiere un rol de la elevada viscosidad sanguínea (22). Adicionalmente, se ha descrito que la viscosidad sanguínea elevada aumenta el riesgo de enfermedades vasculares oclusivas y enfermedad coronaria (23). En segundo lugar, está el impacto de la hipoxemia severa asociada a la EE, esencialmente sobre la función vascular y sobre la actividad del sistema nervioso autónomo, lo cual podría llevar a un mayor riesgo cardiovascular (Figura 1B). Estos caminos causales sugieren que es la EE la que ocurre primero y tiene como consecuencia un aumento en el riesgo cardiovascular de quienes la padecen. Por otra parte, investigaciones recientes sugieren que las alteraciones cardio-metabólicas asociadas al síndrome metabólico

podría tener efectos negativos sobre la fisiología respiratoria que podrían estimular la producción de eritrocitos (17,24). Estos caminos causales apoyan la plausibilidad de la hipótesis de una asociación entre la EE y el RCV.

Finalmente, la edad avanzada, el sobrepeso/obesidad, la hipoxemia por causas independientes a la EE y el parámetro "pequeño para edad gestacional" (PEG) son factores comunes al desarrollo de EE y RCV, y por lo tanto potenciales confusores (Figura 1C). Con respecto a la edad, se ha descrito que la edad avanzada es un factor de RCV (25), y además predispone a los habitantes de altura al desarrollo de EE (6). De manera similar, diversos estudios han descrito el rol de la obesidad sobre el desarrollo de eventos y enfermedades cardiovasculares, como la insuficiencia cardíaca y enfermedad de la arteria coronaria (24,26). Asimismo, de acuerdo a ciertos estudios, la obesidad podría llevar a un aumento en la producción de eritrocitos principalmente a través de un impacto negativo por un efecto mecánico sobre la capacidad vital (CV) (27). En relación a la hipoxemia por causas independientes a la EE, se recalca que ésta podría ser un confusor de la asociación propuesta dados los efectos mencionados previamente tanto sobre el RCV como sobre la producción de eritrocitos. En cuanto al PEG, éste también se ha encontrado asociado tanto a la EE como al RCV en diversos estudios (28–31). Así, se ha reportado que un crecimiento deficiente para la edad gestacional podría predisponer a los habitantes de altura al desarrollo de la EE (28); y que aquellos con crecimiento reducido durante la etapa gestacional presentan con mayor frecuencia alteraciones metabólicas tales como la resistencia a la insulina o mayor propensión a desarrollarla en comparación con los de crecimiento normal(29–31).

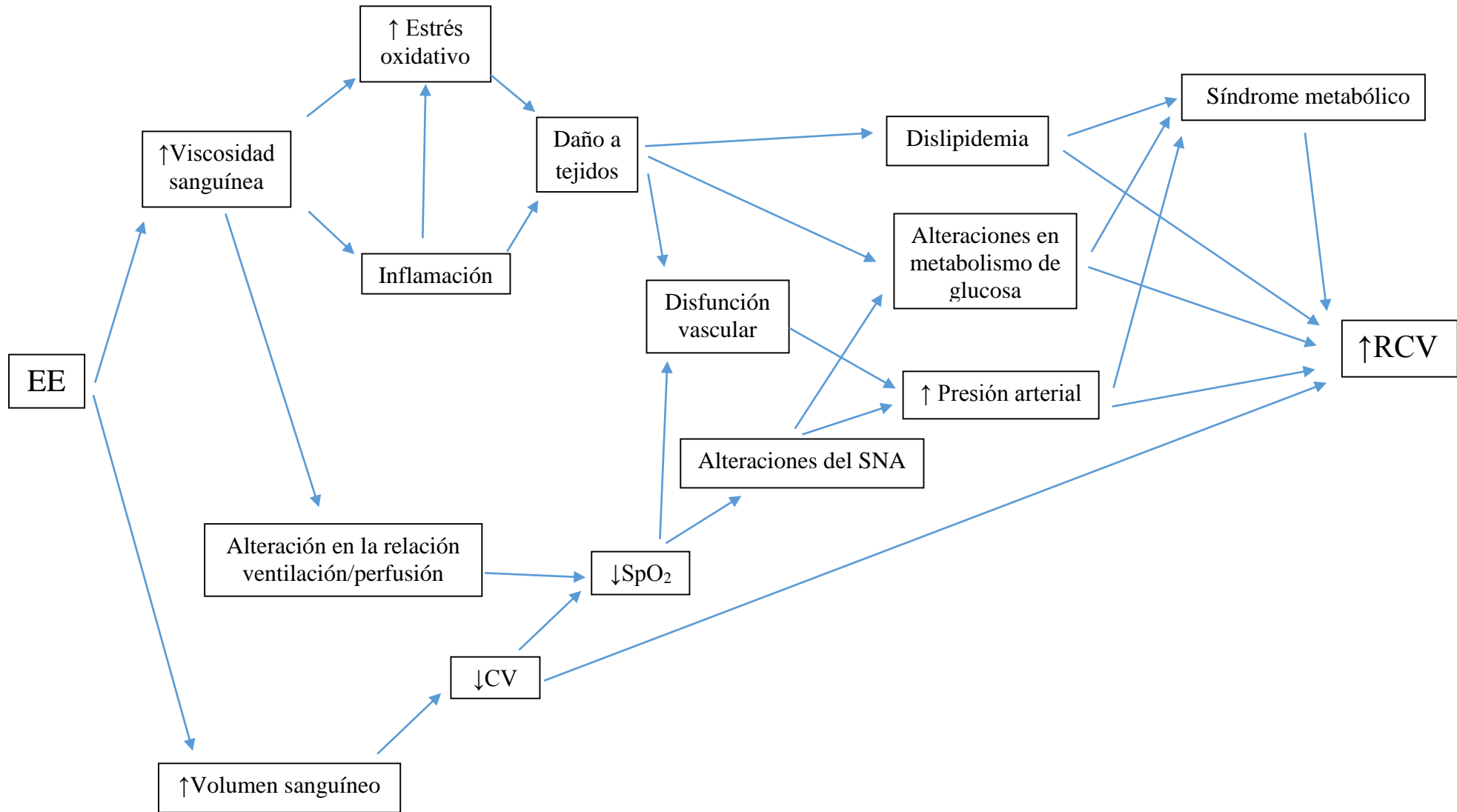
### **Relevancia del estudio**

En la actualidad existe un sub-diagnóstico de RCV, así como de los factores de riesgo cardiovascular a nivel global(32). Además, a pesar de la alta prevalencia de RCV elevado (i.e.  $RCV \geq 20\%$ ) observada en las poblaciones estudiadas, y de la alta morbimortalidad a la que se encuentra estrechamente asociado(8), la evaluación del RCV se mantiene sin formar parte de los planes estratégicos de países en vías de desarrollo como el nuestro (33). Esto es particularmente importante en poblaciones desatendidas, vulnerables y con condiciones agravantes como lo es la población de altura del Perú que padece de EE.

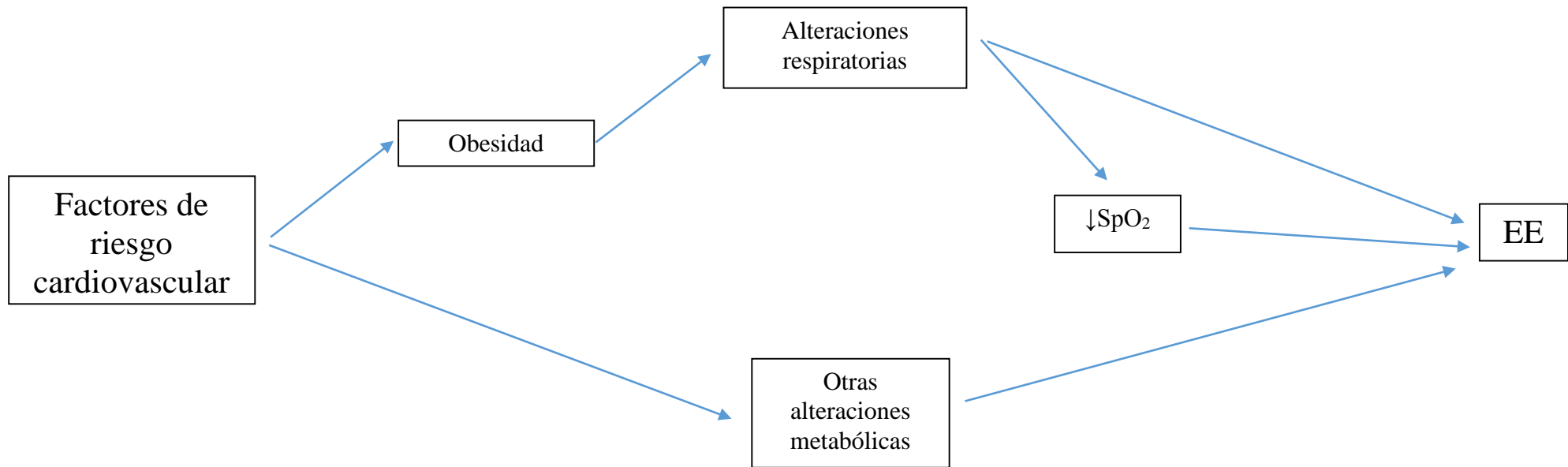
A pesar de lo descrito, a la fecha se desconoce si existe una asociación entre la EE y el RCV, evaluado a través de la Ecuación General de Framingham, en poblaciones de altura. El presente estudio tiene como objetivo principal evaluar la asociación entre la EE y el RCV en una población de varones de altura de la Ciudad de Cerro de Pasco a 4340msnm. Como objetivos secundarios se evaluaron las asociaciones entre los factores de RCV de manera independiente y la EE, donde la PA se midió de manera convencional y empleando un Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial (MAPA).

**Figura 1. Diagramas causales de la asociación entre la EE y el RCV**

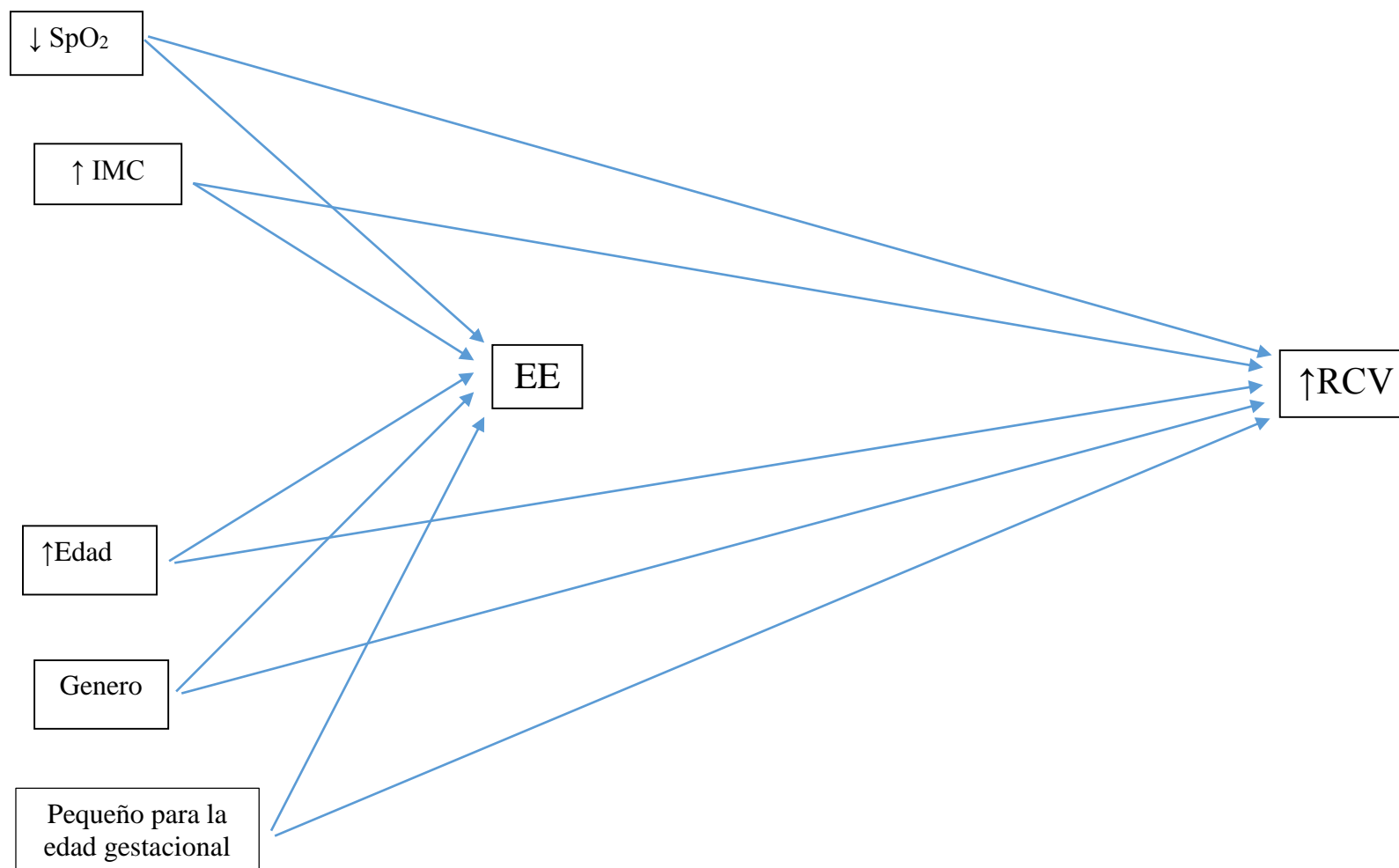
**A. Eritrocitosis excesiva como contribuyente a un riesgo cardiovascular elevado**



**B. Factores de riesgo cardiovascular como contribuyentes al desarrollo de eritrocitosis excesiva**



### C. Causas comunes a la eritrocitosis excesiva y el riesgo cardiovascular



## **II. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe una asociación entre la EE y el RCV en adultos nativos de altura residentes de la ciudad de Cerro de Pasco, Perú a 4340msnm?

### **III. OBJETIVOS**

#### **Objetivo principal**

Evaluar la asociación entre el riesgo cardiovascular y la eritrocitosis excesiva en nativos de Cerro de Pasco, Perú.

#### **Objetivo secundario**

Evaluar la asociación entre los factores de riesgo cardiovascular y la eritrocitosis excesiva en nativos de Cerro de Pasco, Perú.

## **IV. METODOLOGÍA**

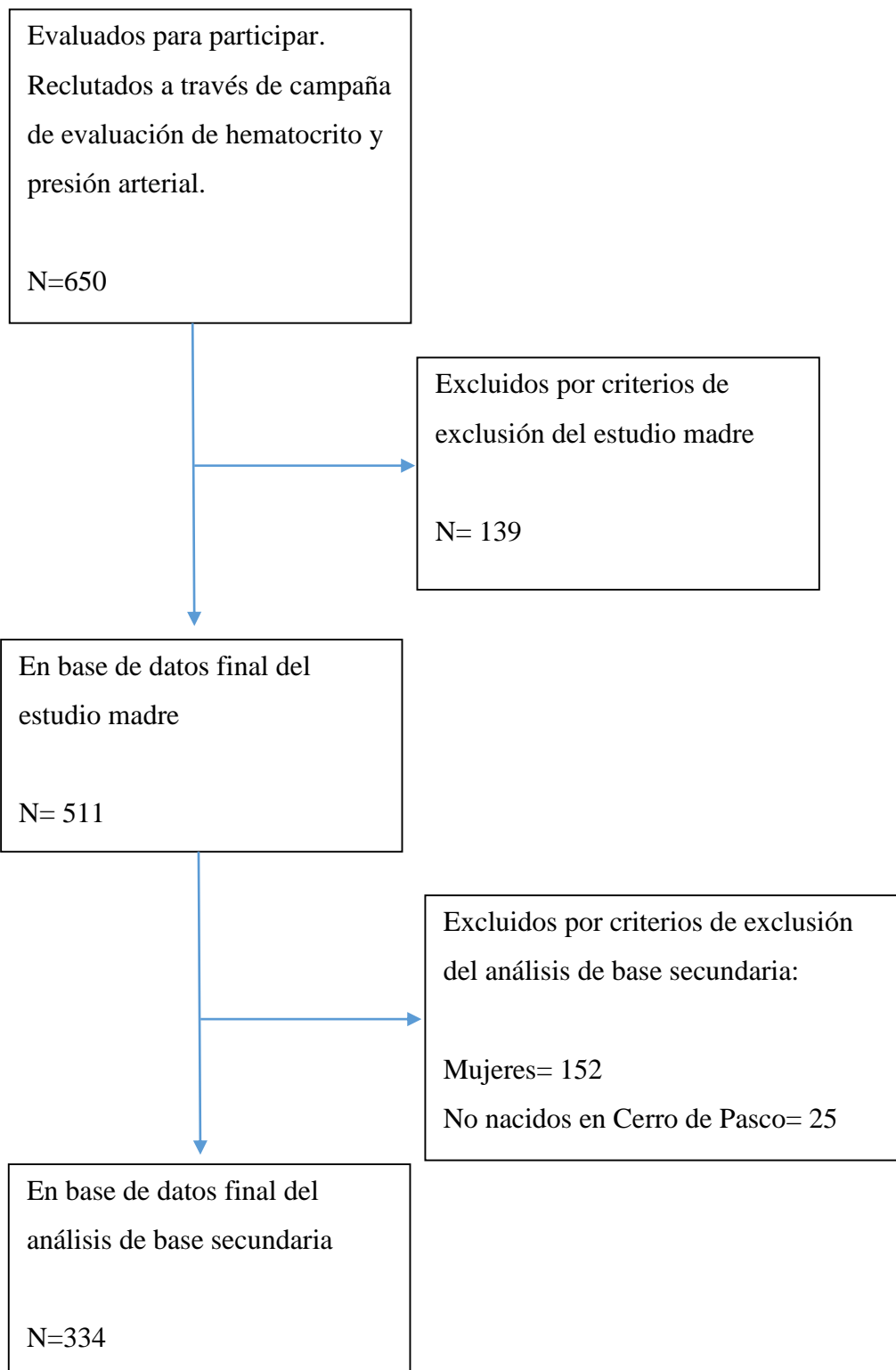
### **A. Diseño del estudio**

El presente es un estudio de naturaleza analítica para el cual se emplearon datos secundarios de un estudio madre de diseño transversal en Cerro de Pasco, Perú. El reclutamiento de los participantes en el estudio madre se llevó a cabo a través de una campaña de evaluación de hematocrito y PA para adultos. Los medios a través de los cuales se comunicó a la población de la campaña fueron carteles, volantes y anuncios en la radio. Los criterios de inclusión del estudio madre fueron 1) residencia permanente en altura (>4000msnm), siendo ésta definida como residencia en altura con ausencias totales no mayores a 1 año, con última estadía a bajas altitudes (<3000msnm) por lo menos 6 meses antes del inicio del estudio y por una duración máxima de 7 días; 2) edad entre 18 y 70 años; y 3) firma del consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron 1) historia de enfermedad crónica como asma bronquial, enfermedad obstructiva crónica (EPOC) o enfermedades renales; 2) historia de transfusión sanguínea en los últimos 6 meses; 3) flebotomía en los últimos 6 meses; y 4) incapacidad de comprender el consentimiento informado. Brevemente, en el marco de dicho estudio se obtuvieron datos de variables demográficas, características generales de los participantes, mediciones clínicas, mediciones hematológicas y variables cardio-metabólicas, las cuales fueron utilizadas en el análisis descrito en el presente trabajo. La base de datos final tuvo un número de total de 511 participantes entre hombres y mujeres. Los criterios de inclusión adicionales considerados

para el análisis secundario fueron 1) sexo masculino; 2) nacidos y residentes permanentes de Cerro de Pasco (4340msnm).

## **B. Población**

En el análisis de base secundaria se incluyeron 334 varones entre 20 y 65 años de edad nativos de altura de la Ciudad de Cerro de Pasco, Perú y residentes permanentes de la misma. De estos, 206 fueron sujetos sanos y 128 fueron pacientes con EE. Se consideraron únicamente pacientes de sexo masculino debido a que la prevalencia de EE es mayor en hombres que en mujeres (6,34), y para que el estudio fuese comparable con estudios previos en poblaciones de pacientes con EE. La población de estudio se obtuvo de acuerdo al siguiente esquema de selección:



### **C. Muestra**

Dado que el presente trabajo corresponde a un análisis secundario de datos previamente recolectados, se consideró pertinente realizar el cálculo de la potencia estadística para evaluar la hipótesis de investigación. Se obtuvo un poder de 99% utilizando la prevalencia de síndrome metabólico como un proxy de RCV en un grupo de nativos de altura sanos (35.8%) y otro con EE (60%) de la ciudad de Puno (35), un tamaño muestral total de 334 participantes y un nivel de significancia de 5%. La prueba estadística a la cual corresponde el cálculo es una comparación de proporciones independientes (Anexo 1). El programa estadístico empleado fue STATA (Versión 14, StataCorp, CollegeStation, Texas).

### **D. Procedimientos y técnicas**

Para el estudio madre, los participantes respondieron un cuestionario clínico, un cuestionario para determinar el puntaje de MMC(2), y una submuestra de participantes respondió adicionalmente el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ) (36). Dichos cuestionarios fueron aplicados por un profesional entrenado. Se midió la saturación arterial de oxígeno ( $SpO_2$ ) a través de pulsioximetría (Nellcor N-560). Además, se obtuvieron dos micro-muestras de sangre a través de una pequeña punción en la yema del dedo para la medición del hematocrito, lo cual se llevó a cabo a través de microcentrifugación. Se obtuvo también una muestra de sangre de la vena antecubital luego de ~8-10h de ayuno a partir de la cual se midieron las concentraciones séricas de glucosa, insulina, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos,

así como hierro sérico, ferritina y transferrina. Se midió también la PA convencional utilizando un dispositivo oscilométrico validado (AND UA-767Plus, A&D, Japón), y se consideró el promedio de 3 mediciones que se llevaron a cabo en posición sedente luego de 5 minutos de descanso. Finalmente, se evaluó la PA ambulatoria durante 24h utilizando el MAPA (TM2430; A&D, Tokio, Japón) aplicado en el brazo no-dominante. Las mediciones del MAPA se llevaron a cabo de manera automática cada 15 minutos durante el día (6.00-23.00h) y cada 20 minutos durante la noche (23.00-6.00h). Los pacientes debieron mantenerse quietos durante las mediciones y llevar un diario estandarizado de sus actividades. Las mediciones validas fueron aquellas con al menos 70% de los registros disponibles y que no tuvieran más de 2 horas consecutivas sin registros válidos. Las variables obtenidas de las mediciones fueron PA sistólica, diastólica y media durante el día (vigilia), durante la noche (sueño), y durante las 24 horas. Adicionalmente, se obtuvo la variabilidad de la PA a través de la desviación estándar de los promedios de día, de noche y de las 24 horas para un análisis exploratorio.

#### **E. Operacionalización de variables**

El RCV está definido como el riesgo de padecer eventos asociados a enfermedades coronarias (infarto al miocardio, insuficiencia coronaria, accidente cerebrovascular o muerte por enfermedad coronaria) en los siguientes 10 años(37). Para su estimación se utilizó la ecuación general de predicción de riesgo de enfermedades cardiovasculares a 10 años del estudio Framingham validada en Latinoamérica(25,38), la cual se

desarrolló para hombres y mujeres por separado. La ecuación emplea los datos de edad, hábito de fumar, presencia de diabetes mellitus, valores de PA sistólica, concentración de colesterol total y colesterol HDL en suero. La variable fue analizada en formato dicotómico utilizando un punto de corte de 20% para separar entre RCV 'bajo' y 'elevado'(25).

La presencia de EE se determinó en aquellos participantes con hematocrito  $\geq 63\%$ . La ausencia de EE se determinó en aquellos con hematocrito  $\leq 58.5\%$ , a ellos se les denominó habitantes sanos de altura. El Puntaje de MMC es una medida de la severidad del síndrome, y se define en base a los siguientes signos y síntomas: EE, falta de aire o palpitaciones, disturbios del sueño, parestesias, cefalea, cianosis y tinnitus (2). Para los pacientes con EE, el puntaje de MMC se categorizó en pre-clínico (sólo EE), leve (6-10), o moderado a severo (11-21). El sobrepeso/obesidad fue definido como Índice de Masa Corporal (IMC)  $\geq 25\text{kg/m}^2$  (39). La SpO<sub>2</sub> fue dividida en dos categorías utilizando un punto de corte de 83% (7).

La diabetes se determinó como glucosa en ayunas  $>126\text{ mg/dL}$  y la glucosa en ayunas alterada (pre-diabetes) se determinó como glucosa en ayunas  $>100\text{ mg/dL}$  y  $<126\text{ mg/dL}$ . La resistencia a la insulina se definió utilizando el Homeostasis Model Assessment 2 (HOMA2) y un punto de corte de HOMA2-IR  $>1.8$ . La hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia se determinaron utilizando los puntos de corte de colesterol  $>200\text{ mg/dL}$  y triglicéridos  $>150\text{ mg/dL}$ . El diagnóstico de hipertensión utilizando la PA convencional empleó puntos de corte de presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 140\text{ mmHg}$  y presión arterial diastólica (PAD)  $\geq 90\text{ mmHg}$ . Los puntos de corte para determinar hipertensión utilizando el MAPA fueron

135/85mmHg para el promedio de día, 120/70mmHg para el promedio de noche y 130/80mmHg para el promedio de las 24 horas(40).

#### **F. Consideraciones éticas**

Tanto el estudio madre como el análisis de base secundaria fueron aprobados por el comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (CIE-UPCH). Para ser incluidos en el estudio madre todos los participantes firmaron consentimientos informados. Los consentimientos fueron entregados como documentos impresos y adicionalmente la información contenida en el mismo fue cuidadosamente explicada a los participantes para asegurar que comprendieron todos sus componentes antes de firmar.

#### **G. Plan de análisis**

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el software STATA (Versión 14, StataCorp, CollegeStation, Texas). El análisis principal de interés fue la evaluación de la asociación entre el RCV y la EE, en línea con la hipótesis y el objetivo principal del estudio. Los análisis secundarios fueron la asociación entre la EE y los factores de riesgo cardiovascular de manera independiente, y las diferencias en los parámetros de la PA ambulatoria entre pacientes con EE y habitantes sanos de altura.

Para el análisis principal se llevó a cabo un análisis bivariado inicial entre el RCV y la EE, y entre el RCV y las covariables de estudio a través de regresiones de Poisson simples, de las cuales se calcularon las razones de prevalencia (RP).Luego, se realizó una regresión de Poisson de múltiples

variables para estimar la RP entre el RCV y la EE ajustado por confusores teóricos (edad, IMC y SpO<sub>2</sub>). El sexo no fue incluido como confusor de la asociación entre RCV y EE debido a que la ecuación general de RCV descrita previamente se ha desarrollado en una versión para mujeres y una para hombres, y esta última fue la utilizada en el presente estudio.

Adicionalmente, se llevaron a cabo análisis bivariados para evaluar las asociaciones entre los factores de riesgo cardiovascular y la EE de manera independiente. Dichas asociaciones fueron evaluadas también a través de regresiones de Poisson que incluyeron confusores teóricos (edad, IMC y SpO<sub>2</sub>).

Finalmente, para las comparaciones de medias entre pacientes con EE y habitantes sanos de altura se evaluó primero la normalidad de la distribución y la homogeneidad de varianza de las variables continuas para determinar el uso de pruebas estadísticas paramétricas (t de Student) o no-paramétricas (suma de rangos de Wilcoxon).

## **V. RESULTADOS**

### **A. Características de los participantes**

La edad promedio en la población de estudio fue 42.25 ( $\pm 12.9$ ), aproximadamente la mitad presentó sobrepeso/obesidad (50.6%), y una proporción relativamente pequeña presentó hipoxemia severa (15.5%). Alrededor del 40% de la muestra seleccionada presentó EE, de los cuales el 46.8% mostró MMC leve, y 17.2% moderado o severo. La prevalencia de RCV elevado fue de 9% (Tabla 1A). El perfil de hierro mostró medias dentro de los valores normales para todos los parámetros evaluados (data no reportada).

Adicionalmente, se tiene que una similar proporción de individuos presenta sobrepeso/obesidad en los pacientes con EE y los sujetos sanos, mientras que la hipoxemia severa es más frecuente en los pacientes con EE que en los individuos sanos. Finalmente, se observa una mayor proporción de pacientes con RCV elevado en el grupo de pacientes con EE, en comparación con los sanos (Tabla 1B).

**Tabla 1A.** Características de los participantes (n=334)

<b>Características</b>	<b>n (%)</b>
<b>Edad (años)</b>	
<20	3 (0.9%)
20-29	73 (21.86)
30-39	73 (21.86)
40-49	76 (22.75)
50-59	70 (20.96)
≥60	39 (11.68)
<b>Sobrepeso/obesidad*</b>	
No	165 (49.4)
Si	158 (47.31)
<b>Saturación de Oxígeno (%)†</b>	
<83%	50 (14.97)
≥83%	281 (84.13)
<b>Puntaje de MMC‡</b>	
Pre-clínico	46 (35.94)
Leve	60 (46.88)
Moderado o severo	22 (17.19)
<b>Eritrocitosis excesiva</b>	
No	206 (61.68)
Si	128 (38.32)
<b>Riesgo Cardiovascular elevado</b>	
No	306 (91.62)
Si	28 (8.38)

\*La fracción restante (3.29%) corresponde a valores perdidos de IMC

†La fracción restante (0.9%) corresponde a valores perdidos de saturación de oxígeno

‡Evaluado solo en pacientes con eritrocitosis excesiva (n=128)

MMC: Mal de Montaña Crónico

**Tabla 1B.** Características de los participantes en pacientes con eritrocitosis excesiva (EE) y sujetos sanos

<b>Características</b>	<b>EE n (%)</b>	<b>Sanos n (%)</b>
<b>Edad (años)</b>		
<20	0 (0.0)	3(100.0)
20-29	17 (23.3)	56 (76.7)
30-39	28 (38.4)	45 (61.6)
40-49	38 (50.0)	38 (50)
50-59	26 (37.1)	44 (62.9)
≥60	19 (48.7)	20 (51.3)
<b>Sobrepeso/obesidad*</b>		
No	53 (32.1)	112 (67.9)
Si	71 (44.9)	87 (55.1)
<b>Saturación de Oxígeno (%)†</b>		
<83%	43 (86.0)	7 (14)
≥83%	85 (30.2)	196 (69.8)
<b>Riesgo Cardiovascular elevado</b>		
No	111 (36.3)	195 (63.7)
Si	17 (60.7)	11 (39.3)

\*Los 11 faltantes corresponden a valores perdidos de IMC

†Los 3 faltantes corresponden a valores perdidos de saturación de oxígeno

## **B. Riesgo cardiovascular**

Se observó una asociación simple estadísticamente significativa entre el RCV elevado y la presencia de EE (Tabla 2A y 2B). Más aún, la regresión de Poisson de múltiples variables mostró que la prevalencia de  $RCV \geq 20\%$  en pacientes con EE fue 2.4 veces la prevalencia en los habitantes sanos de altura, en un modelo ajustado por edad, sobrepeso/obesidad y  $SpO_2$  (Tabla 2B). Adicionalmente se encontró una asociación entre el RCV y el puntaje de MMC (Tabla 2B). Se muestra también el número de factores de RCV dentro de cada grupo (EE y sanos) a manera de información descriptiva (Tabla 2C).

**Tabla 2A.**Asociación simple entre la eritrocitosis excesiva (EE) y el riesgo cardiovascular (RCV) elevado

<b>Variable</b>	<b>EE n (%)</b>	<b>Sanos n (%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>RCV</b>			
Bajo (<20%)	111 (36.3)	195 (63.7)	0.014
Elevado ( $\geq$ 20%)	17 (60.7)	11 (39.3)	

**Tabla 2B.** Asociación entre la eritrocitosis excesiva (EE) y el riesgo cardiovascular (RCV) elevado: Modelos de Poisson

Variables	Modelo bivariado			Modelo ajustado*		
	RP	IC 95%	Valor p	RP	IC 95%	Valor p
<b>Edad (años)</b>	1.2	1.1-1.2	0.000	1.2	1.1-1.2	0.000
<b>Sobrepeso/obesidad</b>			0.134			0.727
No	Referencia			Referencia		
Si	1.8	0.8-3.7		1.12	0.6-2.1	
<b>SpO<sub>2</sub> (%)</b>			0.326			0.200
≥83%	Referencia			Referencia		
<83%	1.5	0.6-3.6		0.5	0.2-1.4	
<b>Puntaje de MMC</b>			0.0273			
Pre-clínico	Referencia					
Leve	2.6	1.2-5.5				
Moderado a severo	3.2	1.1-8.8				
<b>EE</b>			0.014			0.006
No	Referencia			Referencia		
Si	2.48	1.2-5.1		2.4	1.3-4.5	

\*Ajustado por edad, sobrepeso/obesidad y saturación arterial de oxígeno (SpO<sub>2</sub>)

**Tabla 2C.** Número de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con eritrocitosis excesiva (EE) e individuos sanos

<b>Numero de factores de RCV</b>	<b>EE N</b>	<b>Sanos N</b>	<b>Valor p de tendencia lineal</b>
<b>0</b>	0	2	0.0014
<b>1</b>	7	30	
<b>2</b>	45	83	
<b>3</b>	59	71	
<b>4</b>	14	19	
<b>5</b>	3	1	

### **C. Factores de riesgo cardiovascular y presión arterial ambulatoria**

Se observó una asociación bivariada estadísticamente significativa entre la EE y la resistencia a la insulina ( $p=0.011$ ). Dicha asociación se mantuvo en el modelo de múltiples variables donde se ajustó por edad, sobrepeso/obesidad y  $SpO_2$  (Tabla 3A). Así, se tiene que la prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes con EE fue 2 veces la prevalencia en los nativos sanos, en el modelo ajustado. No se encontraron suficientes casos de diabetes en la población estudiada que permitan una regresión logística entre dicho factor de RCV y la EE. Asimismo, no se observaron asociaciones bivariadas estadísticamente significativas entre la EE y el colesterol o los triglicéridos.

Se encontró también que la EE se encuentra asociada a la hipertensión, evaluada a través del MAPA. Así, tanto el análisis bivariado como los modelos ajustados mostraron que la prevalencia de hipertensión sistólica y diastólica durante el día fue significativamente mayor en los pacientes con EE, en comparación con los nativos de altura sanos, en modelos ajustados por edad, sobrepeso/obesidad y  $SpO_2$  (Tabla 3B y 3C). Adicionalmente, se reporta la PAS, PAD y PAM durante el día fueron estadísticamente mayores en pacientes con EE, en comparación con nativos sanos: mientras que durante la noche se observaron diferencias significativas únicamente para PAD. En concordancia con las diferencias diurnas, se observaron valores mayores de PAS, PAD y PAM durante las 24 horas de monitoreo (Tabla 4). Análisis de regresión exploratorios no detectaron una asociación entre EE y la variabilidad en la PA como un predictor de RCV en nuestra muestra de estudio.

**Tabla 3.** Asociación entre la eritrocitosis excesiva (EE) y la resistencia a la insulina, y entre la EE y la hipertensión sistólica y diastólica determinadas utilizando mediciones del MAPA

**A. Resistencia a la insulina**

Variables	Modelo bivariado			Modelo ajustado*		
	RP	IC 95%	Valor p	RP	IC 95%	Valor p
<b>Sobrepeso/obesidad</b>			0.000			0.000
No	Referencia			Referencia		
Si	4.2	1.8-9.3		4.4	1.9-9.8	
<b>Edad</b>			0.351			0.038
<45	Referencia			Referencia		
≥45	0.7	0.3-1.4		0.5	0.2-1.0	
<b>SpO<sub>2</sub> (%)</b>			0.830			0.552
≥83%	Referencia			Referencia		
<83%	0.9	0.3-2.2		0.8	0.4-1.6	
<b>Puntaje de MMC</b>			0.076			
Pre-clínico	Referencia					
Leve	2.2	1.2-4.2				
Moderado and severo	1.0	0.2-4.2				
<b>EE</b>			0.011			0.026
No	Referencia			Referencia		
Si	2.5	1.2-4.2		2.0	1.0-3.8	

\*Ajustado por edad, sobrepeso/obesidad y saturación arterial de oxígeno (SpO<sub>2</sub>).

**B. Hipertensión sistólica**

Variables	Modelo bivariado			Modelo ajustado*		
	RP	IC95%	Valor p	RP	IC 95%	Valor p
<b>Sobrepeso/obesidad</b>			0.002			0.006
No	Referencia			Referencia		
Si	5.4	1.9-15.5		4.2	1.5-11.9	
<b>Edad</b>			0.024			0.113
<45	Referencia			Referencia		
≥45	2.6	1.1-5.8		1.8	0.8-3.9	
<b>SpO<sub>2</sub> (%)</b>			0.323			0.793
≥83%	Referencia			Referencia		
<83%	1.6	0.6-4.0		0.8	0.4-2.1	
<b>Puntaje de MMC</b>			0.010			
Pre-clínico	Referencia					
Leve	3.1	1.3-7.2				
Moderado and severo	3.9	1.4-11.1				
<b>EE</b>			0.001			0.007
No	Referencia			Referencia		
Si	4.3	1.8-10.6		3.4	1.4-8.2	

\*Ajustado por edad, sobrepeso/obesidad y saturación arterial de oxígeno (SpO<sub>2</sub>).

**C. Hipertensión diastólica**

Variables	Modelo bivariado			Modelo ajustado*		
	RP	IC 95%	Valor p	RP	IC 95%	Valor p
<b>Sobrepeso/obesidad</b>			0.045			0.170
No	Referencia			Referencia		
Si	2.3	1.0-5.1		1.8	0.8-4.2	
<b>Edad</b>			0.015			0.047
<45	Referencia			Referencia		
≥45	2.7	1.2-6.1		2.2	1.0-5.0	
<b>SpO<sub>2</sub> (%)</b>			0.379			0.840
≥83%	Referencia			Referencia		
<83%	1.5	0.6-3.7		0.9	0.4-2.3	
<b>Puntaje de MMC</b>			0.002			
Pre-clínico	Referencia					
Leve	4.1	1.9-8.9				
Moderado and severo	1.9	0.5-8.2				
<b>EE</b>			0.007			0.036
No	Referencia			Referencia		
Si	3.05	1.4-6.8		2.6	1.1-6.2	

\*Ajustado por edad, sobrepeso/obesidad y saturación arterial de oxígeno (SpO<sub>2</sub>).

**Tabla 4.** Comparación de la presión arterial convencional y ambulatoria entre pacientes con eritrocitosis excesiva (EE) y nativos sanos de Cerro de Pasco, Perú (4340msnm). Se muestran los valores de Lima, Perú (150msnm) para comparación.

	Sanos (n=209)		EE (n= 133)		Lima(n=40)	
	Media	ES	Media	ES	Media	ES
<b>PAS convencional</b>	113.5 <sup>†</sup>	0.9	117.3	1.3	116.7	2.0
<b>PAD convencional</b>	75.4 <sup>†</sup>	0.7	77.4	0.9	77.2	1.6
<b>PAS 24h</b>	113.7 <sup>†</sup>	0.7	118.1	1.2	123.2***	1.4
<b>PAD24h</b>	71.5 <sup>††</sup>	0.5	74.8	0.8	74.5***	0.9
<b>PAM 24h</b>	85.4 <sup>††</sup>	0.5	88.6	0.9	90.4***	0.9
<b>PAS vigilia</b>	118.8 <sup>†††</sup>	0.8	123.9 <sup>#</sup>	1.2	127.5*	1.5
<b>PAD vigilia</b>	75.4 <sup>†††</sup>	0.5	78.9	0.8	77.5*	0.9
<b>PAM vigilia</b>	89.5 <sup>†††</sup>	0.6	93.6	0.9	93.9***	1.0
<b>PAS sueño</b>	100.5	0.9	102.1 <sup>###</sup>	1.3	108.4***	1.4
<b>PAD sueño</b>	61.6 <sup>†</sup>	0.6	63.8	0.8	64.8*	1.1
<b>PAM sueño</b>	74.2	0.7	76.3 <sup>#</sup>	0.9	78.6***	1.0

\*p < 0.05 vs. Sanos, \*\*p < 0.01 vs. Sanos, \*\*\*p < 0.001 vs. Sanos; #p < 0.05 vs. Lima, ##p < 0.01 vs. Lima, ###p < 0.001 vs. Lima; †p < 0.05 vs. EE, ††p < 0.01 vs. EE, †††p < 0.001 vs. EE. ES: error estándar, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: Presión arterial media

## **VI. DISCUSIÓN**

### **EE y RCV**

Este es el primer estudio en mostrar una asociación entre la EE y el RCV, estimado a través de la Ecuación General de Riesgo Cardiovascular de Framingham, en la población masculina de los Andes. Los resultados muestran que, en comparación con los nativos sanos de altura, los pacientes con EE tienen más del doble de prevalencia de riesgo elevado (>20%) de eventos cardiovasculares en un seguimiento de diez años. Más aún, se mostró que la prevalencia de eventos cardiovasculares en pacientes con MMC moderado a severo fue 3.2 veces la prevalencia en los nativos sanos de altura, en un modelo ajustado por sobrepeso/obesidad y SpO<sub>2</sub>.

Diversos estudios observacionales en poblaciones de altura han mostrado una asociación entre la EE y las enfermedades metabólicas y cardiovasculares, incluyendo algunas que forman parte del puntaje de RCV desarrollado a partir de los estudios de cohortes de Framingham (3,6,14,18,41,42), y entre la EE y el síndrome metabólico (17). Sin embargo, a la fecha, no se han publicado estudios que evalúen el RCV a corto plazo en poblaciones de altura, ni su relación con la EE, probablemente debido a la baja frecuencia de eventos cardiovasculares y baja prevalencia de factores de riesgo cardiovascular reportados históricamente en habitantes de altura alrededor del mundo (13,43–45). Los hallazgos del presente estudio concuerdan con las observaciones en altura y a nivel del mar que indican una relación entre las concentración

elevada de Hb y el desarrollo de ciertas enfermedades cardiovasculares (19,46), aunque los mecanismos detrás de esta asociación aún no han sido dilucidados.

### **EE y factores de RCV: parámetros metabólicos**

En altura, se ha encontrado una asociación entre las concentraciones elevadas de Hb y los desórdenes metabólicos asociados al RCV como la diabetes, la resistencia a la insulina (16,41), y las dislipidemias (18). Estudios en los Andes, China e India han mostrado que la intolerancia a la glucosa es más frecuente en pacientes con valores elevados de Hb, en comparación con aquellos con valores normales. Esto concuerda con los hallazgos de una asociación entre el recuento de glóbulos rojos, la resistencia a la insulina y la función de las células  $\beta$  observada a nivel del mar (47,48). Por otra parte, los estudios relacionados a dislipidemias en las poblaciones de altura son escasos e inconcluyentes, y hasta el momento no se ha reportado una asociación entre la EE y los lípidos en sangre.

En el presente estudio se ha encontrado que la presencia de EE se encuentra asociada a resistencia a la insulina en un modelo ajustado por edad, sobrepeso/obesidad y SpO<sub>2</sub>. Adicionalmente, si bien se observan medias significativamente mayores de concentraciones séricas de glucosa y triglicéridos en los pacientes con EE, en comparación con los nativos sanos, los modelos ajustados no muestran una asociación estadísticamente significativa. Esto podría deberse a una ausencia de poder estadístico suficiente. De hecho, se observa que no es posible una regresión logística que

evalúe la asociación entre la EE y la diabetes por el número pequeño de casos de diabetes en la muestra de estudio. Sin embargo, los hallazgos de una asociación independiente entre los factores de RCV mencionados y la EE son consistentes con lo reportado en estudios previos, y aporta evidencia adicional con respecto a ello ya que todos los factores de riesgo han sido evaluados en la misma población.

### **EE y factores de RCV: presión arterial**

A diferencia de las investigaciones acerca de los efectos de la EE sobre la circulación pulmonar y la ocurrencia de eventos cardiovasculares como hipertensión pulmonar o insuficiencia cardíaca del ventrículo derecho(3,42), los estudios acerca de la circulación sistémica en pacientes con EE son escasas. Por ejemplo, solo algunos estudios han reportado valores de PA convencional en grupos pequeños de pacientes con EE (49,50). En el presente estudio reportamos parámetros de PA convencional y ambulatoria, ésta última evaluada a través del MAPA. El MAPA es una técnica que permite una evaluación más precisa de la PA durante las actividades cotidianas de un individuo, en comparación con las mediciones convencionales realizadas en el consultorio médico, y que ha mostrado ser particularmente útil para evaluar los cambios en la PA durante la exposición aguda a grandes alturas (51,52).

En el presente estudio se reporta una fuerte asociación entre la hipertensión sistólica y diastólica durante el día y la presencia de EE. Adicionalmente, la PAD durante la noche también se encontró asociada a la EE. Esta última asociación tiene un alto valor predictivo, ya que durante la noche no hay

interferencia de otros factores que podrían afectar la variabilidad de la PA, como la actividad física, el estrés emocional y los estímulos ambientales(40,53).

Los hallazgos del presente estudio sobre una asociación entre la hipertensión sistémica y la EE utilizando un monitoreo ambulatorio por 24h concuerdan con los resultados de estudios previos donde se emplearon únicamente medidas de PA convencional (6,14). Cabe mencionar también que, a nivel del mar, un estudio en pacientes hipertensos con policitemia primaria mostró que la reducción en el Hcto a través de hemodiluciones isovolémicas tuvo como resultado una disminución significativa de la PA, tanto convencional como ambulatoria, lo cual apoya la hipótesis de una relación directa entre las concentraciones elevadas de Hcto y la hipertensión (22).

### **EE y factores de RCV: perfil de hierro**

Estudios observacionales sugieren que las alteraciones del perfil de hierro como la concentración elevada de hierro y los niveles de ferritina podrían aumentar el riesgo de desenlaces cardiovasculares (50,51). La aterosclerosis cardiovascular se ha asociado con concentraciones elevadas de hierro (52), y se ha reportado una relación directa, aunque modesta, entre los niveles de ferritina y el síndrome metabólico (53). En contraste, un meta-análisis reciente de estudios prospectivos no muestra asociación entre concentraciones basales elevadas de ferritina sérica y la ocurrencia de enfermedad coronaria o infarto al miocardio (54). Estos resultados contradictorios indican que todavía hay inconsistencia en la evidencia de la asociación entre el perfil de hierro y los

resultados cardiovasculares. Los resultados del presente estudio indican que el mayor RCV asociado a la EE no se relaciona a cambios en el perfil de hierro, ya que encontramos concentraciones similares de hierro en pacientes con EE y nativos sanos, e incluso menores valores de ferritina en el grupo con EE, un hallazgo que está en la dirección opuesta a la asociación propuesta por los estudios mencionados. Además, los valores medios del perfil de hierro se encuentran dentro del rango de referencia, lo que sugiere que los niveles más bajos de ferritina podrían ser un marcador de la disminución de las reservas de hierro debido al aumento de la eritropoyesis.

### **Potenciales mecanismos de la relación entre el RCV y la EE**

Aunque los mecanismos detrás de la asociación entre la EE y ciertos parámetros cardiovasculares, y entre la EE y el RCV aún no son claros, algunas posibles explicaciones han sido sugeridas en diferentes estudios. Dichas explicaciones incluyen principalmente un impacto de la elevada viscosidad sanguínea, secundaria a la EE, sobre las variables involucradas en la función cardiovascular, los factores de RCV y el RCV. Asimismo, se ha sugerido un efecto de la hipoxemia severa asociada a la EE sobre dichos parámetros y sobre la actividad simpática. Se ha propuesto también un efecto negativo de algunos factores de RCV sobre la función respiratoria y metabólica que resultaría en un aumento de la producción de glóbulos rojos, aunque, si bien esto ha sido sugerido, los mecanismos específicos aún no han sido descritos. Finalmente, existen factores comunes a la EE y el RCV elevado que podrían encontrarse detrás de la asociación observada, es decir,

potenciales confusores. Dentro de estos se encuentran el sobrepeso/obesidad, la edad avanzada, la hipoxemia por cualquier causa y el PEG.

Rimoldi y colaboradores evaluaron el efecto directo de la viscosidad sanguínea sobre la función vascular en altura mediante hemodiluciones en pacientes con EE en ausencia de otros factores de RCV (54). Antes de la hemodilución, los pacientes con EE presentaron disfunción vascular evidenciada por alteraciones en la dilatación mediada por flujo (DMF), rigidez arterial y un mayor grosor de la íntima-media de la arteria carótida, en comparación con los nativos sanos, lo cual sugiere una asociación entre la EE y disfunción del endotelio vascular. A pesar de ello, la hemodilución no tuvo efecto detectable sobre la función vascular evaluada por DMF, lo cual, según los autores del artículo, sugiere que la elevada viscosidad de la sangre secundaria a la EE no contribuye de manera importante a la disfunción vascular observada en pacientes con MMC. Sin embargo, su estudio ofrece información sólo sobre el efecto agudo de EE en la estructura y función vascular y no en sus efectos crónicos, que podrían no ser reversibles en un corto plazo. En un estudio posterior, el mismo grupo de investigación reportó estrés oxidativo-nitrosativo exagerado en pacientes con EE, que se asoció con disfunción vascular(20). Estos resultados apoyan la hipótesis de un efecto perjudicial de la EE sobre la función vascular que podría tener un impacto en el RCV. Sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar los efectos crónicos de la EE y la elevada viscosidad sanguínea asociada a ésta sobre la función cardiovascular y sobre la inflamación y el daño a otros tejidos importantes.

El efecto perjudicial de la interacción entre los factores hemorreológicos, el estrés oxidativo y la inflamación observada en diversos tejidos en modelos animales(55) sugiere que estos mecanismos son potenciales explicaciones de las consecuencias negativas de la EE sobre la función de las células  $\beta$ , la resistencia a la insulina y el control glicémico en los humanos. Así, estudios a nivel del mar han mostrado que la hiperviscosidad asociada al Hcto elevado tiene un impacto negativo sobre la función de las células  $\beta$  pancreáticas y sobre la sensibilidad a la insulina, así como sobre la tasa de eliminación de glucosa, afectando las concentraciones de glucosa en la sangre(56,57). Más aún, la elevada viscosidad sanguínea puede generar inflamación, fibrosis y un incremento en el estrés oxidativo, causando daño a los tejidos implicados en el metabolismo de la glucosa(48). De acuerdo con ello, se ha observado una correlación entre la Hb y la resistencia a la insulina al nivel del mar (47,48), lo cual sugiere un papel de la alta viscosidad sanguínea en el control glicémico.

Un mecanismo adicional que podría contribuir a la relación entre la EE y el RCV es la pronunciada hipoxemia observada en algunos pacientes con EE. Esta contribución podría darse a través de un efecto del volumen sanguíneo aumentado, secundario a la EE, sobre la  $SpO_2$  que pueda resultar en disfunción vascular y alteraciones en la actividad simpática; o de la hipoxemia causada por factores independientes a la EE. Por este motivo, se ha controlado el potencial efecto confusor de la  $SpO_2$  a través de modelos de regresión de múltiples variables. Al hacer esto, nuestros resultados muestran un efecto de

la EE sobre el RCV independientemente de la hipoxemia. Sin embargo, vale la pena mencionar los posibles mecanismos de la contribución de esta variable en la asociación entre la EE y el RCV. Así, se ha reportado una modesta asociación independiente entre una reducción en la SpO<sub>2</sub>, incluso dentro del rango de valores normales para la altura de residencia, y las probabilidades de presentar ciertas condiciones asociadas al RCV como síndrome metabólico y hemoglobina glicosilada elevada en una muestra transversal de adultos de Puno, Perú a 3825m(35). Cabe resaltar que los resultados de este estudio sugieren que cualquier grado de hipoxemia crónica puede empeorar el estado metabólico, una posibilidad que es difícil de reconciliar con los hallazgos de una protección cardio-metabólica conferida por la hipoxia crónica a los habitantes de altura (13,44,58). Sin embargo, se rescata la asociación reportada como un indicador de una posible contribución de la hipoxemia a la ocurrencia de alteraciones cardio-metabólicas.

Por otra parte, Rimoldi y colaboradores evaluaron el efecto de la oxigenación sobre el control vascular y mostraron que el incremento en la SpO<sub>2</sub> a través de la inhalación de oxígeno mejoró significativamente la función vascular en pacientes hipoxémicos, aunque no normalizó estos parámetros a los valores observados en los nativos de altura normoxémicos (54). Esto sugiere que otros mecanismos además de la hipoxemia podrían estar involucrados en el daño vascular observado y las consecuencias sobre el sistema cardiovascular, o que este daño no es reversible a corto plazo. En el presente estudio, se encontró que la asociación entre la EE y el RCV, y entre los factores de RCV y la EE persistieron después del ajuste por SpO<sub>2</sub>, apoyando la hipótesis de

mecanismos adicionales a la hipoxemia contribuyendo a la relación entre estas condiciones.

La hipoxemia severa en pacientes con EE también podría tener un efecto sobre parámetros cardiovasculares a través de alteraciones sobre el sistema nervioso autónomo. Un estudio de Moore y colaboradores sugirió un efecto de la hipoxia en la función del barorreceptor carotideo, con un "set-point" más alto para estímulos vasoconstrictores(59) en pacientes con EE. Además, Antezana y colaboradores (60) mostraron cambios en la actividad simpática y aumento de las catecolaminas plasmáticas en estos pacientes. En conjunto, estos hallazgos sugieren un rol de las alteraciones en la función autónoma sobre las diferencias en RCV entre los pacientes con EE y los nativos sanos de altura. Adicionalmente, el aumento de la actividad simpática se ha asociado con la resistencia a la insulina en sujetos sanos a nivel del mar(61,62). Es posible que la asociación entre la EE y la elevada actividad simpática también contribuya a las alteraciones en el metabolismo de la glucosa observadas en pacientes con EE y, por lo tanto, a su estado cardio-metabólico. Sin embargo, se necesitan más estudios para definir el potencial rol de la disfunción del sistema nervioso autónomo en la relación entre la EE y el RCV.

En cuanto a los potenciales confusores, tanto el sobrepeso/obesidad como la edad y la SpO<sub>2</sub> son confusores teóricos descritos y han sido incluidos en el modelo de regresión. En cuanto al PEG, esta variable no fue evaluada en el estudio madre y por lo tanto no ha podido ser utilizada en el presente análisis de base secundaria, lo cual constituye una limitación. A pesar de ello, la

existencia de los mecanismos causales de la asociación entre la EE y el RCV descritos previamente brindan plausibilidad biológica a la asociación encontrada y sugieren que ésta es posible más allá del potencial rol confusor del PEG.

### **Fortalezas y limitaciones**

Una limitación del estudio está relacionada a la ausencia de instrumentos de predicción del RCV en el Perú y particularmente en poblaciones de altura, por lo que se ha utilizado un instrumento desarrollado para poblaciones caucásicas de nivel del mar que podrían no ser del todo aplicables a la población de estudio, y que podrían llevar a una estimación imprecisa del riesgo y la introducción de sesgo de información. Sin embargo, se ha empleado el mismo instrumento para todos los individuos, por lo que el posible error en la estimación es homogéneo y permite una comparación válida entre los grupos de estudio. Asimismo, el instrumento utilizado ha sido validado en poblaciones de Latinoamérica(38). A pesar de ello, cabe resaltar que se requieren estudios de validación en la población de altura que permita un mejor estudio de la misma.

Adicionalmente, es importante mencionar que el RCV calculado en el presente estudio es un predictor del riesgo a corto plazo, mas no del riesgo de padecer un evento cardiovascular en cualquier momento de la vida. Es importante aclarar esta diferencia debido a los hallazgos recientes de estudios poblacionales en el Perú que indican que más de la mitad de los participantes que presentaron bajo RCV a corto plazo, se encuentran en alto riesgo de

presentar algún evento cardiovascular durante su vida(63). Estos resultados resaltan la importancia de una correcta aproximación al RCV en las diferentes poblaciones dado su potencial impacto en el desarrollo de estrategias de prevención temprana. Esto es particularmente relevante en los grupos humanos con presencia de factores agravantes como es el caso de la población que padece de EE.

Una limitación adicional del estudio corresponde al empleo de un muestreo no-probabilístico (i.e. por conveniencia) en el reclutamiento del estudio madre, lo cual puede tener un impacto sobre la validez externa de la presente investigación. En este sentido, la limitación es la incapacidad de hacer inferencia estadística del estimado obtenido hacia la población blanco; sin embargo, aunque el estimado preciso no sea aplicable, se mantiene la validez de la asociación observada. Adicionalmente, el uso de una campaña de medición de hematocrito y PA como método de reclutamiento podría llevar a una participación diferencial de aquellos que saben que podrían tener un desbalance en alguno de estos parámetros y sienten la necesidad de chequearse. Sin embargo, existe también la contraparte de una tendencia de los voluntarios sanos quienes por lo general son aquellos que se preocupan por hacerse chequeos periódicos. Asimismo, es importante resaltar que existe consistencia entre nuestros hallazgos y los de estudios previos con respecto a una asociación entre la EE y los factores de riesgo cardiovascular que apoyan los resultados obtenidos en la presente investigación.

La importancia de nuestros hallazgos radica en la obtención de las primeras evidencias de un mayor RCV en los pacientes con EE que sirvan de punto de partida para estudios epidemiológicos posteriores y eventualmente para el desarrollo de estrategias de tratamiento completas y eficientes que ayuden a prevenir la enfermedad cardiovascular y sus consecuencias en personas que padecen de EE.

## VII. CONCLUSIONES

En conclusión, nuestros resultados muestran que la prevalencia de riesgo elevado de desarrollar eventos cardiovasculares en los próximos diez años es mayor en pacientes con EE que en nativos sanos de altura, y que ésta es aún mayor en el subgrupo de pacientes con MMC moderada a severa, comparado con MMC leve. Además, se encontró una asociación entre ciertos factores de RCV, considerados de manera independientemente, y la presencia de EE. En modelos de regresión separados, se muestra una mayor probabilidad de hipertensión diastólica y sistólica diurna, de glucemia alterada en ayunas y resistencia a la insulina, y se observó una mayor concentración sérica de triglicéridos en ayunas en pacientes con EE en comparación con nativos sanos de altura.

Las asociaciones observadas podrían explicarse por los efectos perjudiciales de la elevada viscosidad sanguínea secundaria a la EE sobre ciertas variables relacionadas a la función cardiovascular y metabólica, lo que podría aumentar indirectamente el RCV, además de su impacto directo en el desarrollo de eventos cardiovasculares. Asimismo, se ha sugerido un efecto negativo de los factores de RCV sobre la fisiología respiratoria y ciertos aspectos metabólicos que podrían llevar a un aumento en la producción de eritrocitos, aunque los mecanismos específicos se limitan al rol de la obesidad sobre estos parámetros. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales que evalúen los mecanismos detrás de los efectos crónicos de la EE y la consecuente elevación de la viscosidad sanguínea sobre el RCV y de los efectos directos o indirectos

de la hipoxemia severa sobre la función cardiovascular, así como del impacto de los factores de RCV sobre la eritropoyesis.

En general, nuestros resultados sugieren que los pacientes con EE se encuentran en mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, lo cual indicaría que la protección contra enfermedades cardiovasculares y metabólicas brindada por la vida en altura no está presente en los andinos con EE. En este sentido, además de los chequeos regulares de concentración de Hb y presencia de síntomas de MMC (6 a 12 meses), nuestros hallazgos resaltan la necesidad de un control regular de la glucemia y la insulinemia (o pruebas de sensibilidad a la insulina), y de PA por MAPA como parte de una atención médica adecuada a los pacientes con EE.

## **VIII. RECOMENDACIONES**

Como se ha mencionado previamente, el presente estudio resalta la necesidad de investigaciones adicionales a diferentes niveles. Por un lado, se requieren estudios de validación de instrumentos de medición y puntos de corte para las poblaciones de altura, tanto del Perú como de otros países a nivel global. Por otro lado, el presente estudio sienta las bases para el desarrollo de investigaciones primarias con un diseño que permita dilucidar la direccionalidad de la relación entre la EE y el RCV, así como los mecanismos detrás de la asociación entre estas variables.

Con respecto a estrategias de control de la salud, se recomienda la creación de un sistema de evaluación periódica de indicadores de adaptación o desadaptación a la altura como podría serlo las concentraciones excesivas de hemoglobina y la hipoxemia severa. Adicionalmente, la recomendación general en el presente para aquellos sujetos que presenten EE es trasladarse permanentemente a lugares de menor altura.

## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Monge C, León-Velarde F, Arregui A. Increasing prevalence of excessive erythrocytosis with age among healthy high-altitude miners. *N Engl J Med*. 1989 Nov 2;321(18):1271.
2. León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol*. 2005;6(2):147–57.
3. Penalzoza D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation*. 2007 Mar 6;115(9):1132–46.
4. Moore LG. Human genetic adaptation to high altitude. *High Alt Med Biol*. 2001;2(2):257–79.
5. Instituto Nacional de Estadística e Informática. [National Census of Population and Housing. Peru] [Internet]. 2007. Available from: [http://censos.inei.gob.pe/censos2007/documentos/Resultado\\_CPV2007.pdf](http://censos.inei.gob.pe/censos2007/documentos/Resultado_CPV2007.pdf)
6. León-Velarde F, Alberto A. Desadaptación a la vida en las grandes alturas. Lima: Institut francais d'études andines (IFEA); 1994. (85).
7. Monge-C C, Arregui A, León-Velarde F. Pathophysiology and epidemiology of chronic mountain sickness. *Int J Sports Med*. 1992 Oct;13 Suppl 1:S79-81.
8. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases [Internet]. 2010 [cited 2017 Jan 5]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44579/1/9789240686458\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44579/1/9789240686458_eng.pdf)
9. Ruiz L, Figueroa M, Horna C, Peñaloza D. [Occurrence of arterial hypertension and ischemic heart disease in high altitudes]. *Arch Inst Cardiol México*. 1969 Aug;39(4):476–89.
10. Régulo Agusti C. Epidemiología de la Hipertensión Arterial en el Perú. *Acta Médica Peru*. 2006;23:69–75.

11. Negi PC, Bhardwaj R, Kandoria A, Asotra S, Ganju N, Marwaha R, et al. Epidemiological study of hypertension in natives of Spiti Valley in Himalayas and impact of hypobaric hypoxemia; a cross-sectional study. *J Assoc Physicians India*. 2012 Jun;60:21–5.
12. Smith C. Blood pressures of Sherpa men in modernizing Nepal. *Am J Hum Biol Off J Hum Biol Counc*. 1999;11(4):469–79.
13. Faeh D, Gutzwiller F, Bopp M, Swiss National Cohort Study Group. Lower mortality from coronary heart disease and stroke at higher altitudes in Switzerland. *Circulation*. 2009 Aug 11;120(6):495–501.
14. Jefferson JA, Escudero E, Hurtado M-E, Kelly JP, Swenson ER, Wener MH, et al. Hyperuricemia, hypertension, and proteinuria associated with high-altitude polycythemia. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2002 Jun;39(6):1135–42.
15. Okumiya K, Sakamoto R, Kimura Y, Ishimoto Y, Wada T, Ishine M, et al. Strong association between polycythemia and glucose intolerance in elderly high-altitude dwellers in Asia. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Mar;58(3):609–11.
16. Okumiya K, Sakamoto R, Fukutomi E, Kimura Y, Ishimoto Y, Chen W, et al. Strong association between polycythemia and glucose intolerance in older adults living at high altitudes in the Andes. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Oct;59(10):1971–3.
17. De Ferrari A, Miranda JJ, Gilman RH, Dávila-Román VG, León-Velarde F, Rivera-Ch M, et al. Prevalence, clinical profile, iron status, and subject-specific traits for excessive erythrocytosis in andean adults living permanently at 3,825 meters above sea level. *Chest*. 2014 Nov;146(5):1327–36.
18. Gonzales GF, Tapia V. [Association of high altitude-induced hypoxemia to lipid profile and glycemia in men and women living at 4,100m in the Peruvian Central Andes]. *Endocrinol Nutr Órgano Soc Esp Endocrinol Nutr*. 2013 Feb;60(2):79–86.
19. Goubali A, Voukiklaris G, Kritsikis S, Viliotou F, Stamatis D. Relation of hematocrit values to coronary heart disease, arterial hypertension, and respiratory

- impairment in occupational and population groups of the Athens area. *Angiology*. 1995 Aug;46(8):719–25.
20. Bailey DM, Rimoldi SF, Rexhaj E, Pratali L, Salinas Salmòn C, Villena M, et al. Oxidative-nitrosative stress and systemic vascular function in highlanders with and without exaggerated hypoxemia. *Chest*. 2013 Feb 1;143(2):444–51.
  21. Jefferson JA, Simoni J, Escudero E, Hurtado M-E, Swenson ER, Wesson DE, et al. Increased oxidative stress following acute and chronic high altitude exposure. *High Alt Med Biol*. 2004;5(1):61–9.
  22. Bertinieri G, Parati G, Ulian L, Santucci C, Massaro P, Cosentini R, et al. Hemodilution reduces clinic and ambulatory blood pressure in polycythemic patients. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 1998 Mar;31(3):848–53.
  23. Danesh J, Collins R, Peto R, Lowe GD. Haematocrit, viscosity, erythrocyte sedimentation rate: meta-analyses of prospective studies of coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2000 Apr;21(7):515–20.
  24. Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J*. 2006 Jun;13(4):203–10.
  25. D’Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008 Feb 12;117(6):743–53.
  26. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1;347(5):305–13.
  27. San Martin R, Brito J, Siques P, León-Velarde F. Obesity as a Conditioning Factor for High-Altitude Diseases. *Obes Facts*. 2017;10(4):363–72.
  28. Moore LG, Niermeyer S, Vargas E. Does chronic mountain sickness (CMS) have perinatal origins? *Respir Physiol Neurobiol*. 2007 Sep 30;158(2–3):180–9.
  29. Valdez R, Athens MA, Thompson GH, Bradshaw BS, Stern MP. Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. *Diabetologia*. 1994 Jun;37(6):624–31.

30. Leger J, Levy-Marchal C, Bloch J, Pinet A, Chevenne D, Porquet D, et al. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ*. 1997 Aug 9;315(7104):341–7.
31. Crispi F, Figueras F, Cruz-Lemini M, Bartrons J, Bijmens B, Gratacos E. Cardiovascular programming in children born small for gestational age and relationship with prenatal signs of severity. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Aug;207(2):121.e1-9.
32. Gakidou E, Mallinger L, Abbott-Klafter J, Guerrero R, Villalpando S, Ridaura RL, et al. Management of diabetes and associated cardiovascular risk factors in seven countries: a comparison of data from national health examination surveys. *Bull World Health Organ*. 2011 Mar 1;89(3):172–83.
33. World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles [Internet]. 2014 [cited 2017 Jan 5]. Available from: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2014/en/>
34. Wu TY, Li W, Ge R-L, Cheng Q, Wang Z, Zhao G, et al. Epidemiology of chronic mountain sickness: ten years study in Qinghai -Tibet. In Press Committee of the Third World Congress; 1998.
35. Miele CH, Schwartz AR, Gilman RH, Pham L, Wise RA, Davila-Roman VG, et al. Increased Cardiometabolic Risk and Worsening Hypoxemia at High Altitude. *High Alt Med Biol*. 2016 Jun;17(2):93–100.
36. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003 Aug;35(8):1381–95.
37. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. AHA/ACC scientific statement: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Oct;34(4):1348–59.

38. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P, CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001 Jul 11;286(2):180–7.
39. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1–452.
40. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013 Sep;31(9):1731–68.
41. Okumiya K, Sakamoto R, Ishimoto Y, Kimura Y, Fukutomi E, Ishikawa M, et al. Glucose intolerance associated with hypoxia in people living at high altitudes in the Tibetan highland. *BMJ Open*. 2016 Feb 23;6(2):e009728.
42. Naeije R, Vanderpool R. Pulmonary hypertension and chronic mountain sickness. *High Alt Med Biol*. 2013 Jun;14(2):117–25.
43. Hurtado A. Some clinical aspects of life at high altitudes. *Ann Intern Med*. 1960 Aug;53:247–58.
44. Woolcott OO, Ader M, Bergman RN. Glucose homeostasis during short-term and prolonged exposure to high altitudes. *Endocr Rev*. 2015 Apr;36(2):149–73.
45. Ruiz L, Peñaloza D. Altitude and hypertension. *Mayo Clin Proc*. 1977 Jul;52(7):442–5.
46. Mcdonough JR, Hames CG, Garrison GE, Stulb SC, Lichtman MA, Hefelfinger DC. The relationship of hematocrit to cardiovascular states of health in the negro and white population of Evans County, Georgia. *J Chronic Dis*. 1965 Mar;18:243–57.
47. Barbieri M, Ragno E, Benvenuti E, Zito GA, Corsi A, Ferrucci L, et al. New aspects of the insulin resistance syndrome: impact on haematological parameters. *Diabetologia*. 2001 Oct;44(10):1232–7.
48. Hanley AJG, Retnakaran R, Qi Y, Gerstein HC, Perkins B, Raboud J, et al. Association of hematological parameters with insulin resistance and beta-cell

- dysfunction in nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Oct;94(10):3824–32.
49. Maignan M, Rivera-Ch M, Privat C, Leòn-Velarde F, Richalet J-P, Pham I. Pulmonary pressure and cardiac function in chronic mountain sickness patients. *Chest.* 2009 Feb;135(2):499–504.
  50. Richalet J-P, Rivera M, Bouchet P, Chirinos E, Onnen I, Petitjean O, et al. Acetazolamide: a treatment for chronic mountain sickness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Dec 1;172(11):1427–33.
  51. Parati G, Bilo G, Faini A, Bilo B, Revera M, Giuliano A, et al. Changes in 24 h ambulatory blood pressure and effects of angiotensin II receptor blockade during acute and prolonged high-altitude exposure: a randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2014 Nov 21;35(44):3113–22.
  52. Bilo G, Villafuerte FC, Faini A, Anza-Ramírez C, Revera M, Giuliano A, et al. Ambulatory blood pressure in untreated and treated hypertensive patients at high altitude: the High Altitude Cardiovascular Research-Andes study. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 2015 Jun;65(6):1266–72.
  53. Mancia G, Di Rienzo M, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 1993 Apr;21(4):510–24.
  54. Rimoldi SF, Rexhaj E, Pratali L, Bailey DM, Hutter D, Faita F, et al. Systemic vascular dysfunction in patients with chronic mountain sickness. *Chest.* 2012 Jan;141(1):139–46.
  55. Heinicke K, Baum O, Ogunshola OO, Vogel J, Stallmach T, Wolfer DP, et al. Excessive erythrocytosis in adult mice overexpressing erythropoietin leads to hepatic, renal, neuronal, and muscular degeneration. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006 Oct;291(4):R947-956.
  56. Moan A, Nordby G, Os I, Birkeland KI, Kjeldsen SE. Relationship between hemorrheologic factors and insulin sensitivity in healthy young men. *Metabolism.* 1994 Apr;43(4):423–7.

57. Irace C, Carallo C, Scavelli F, De Franceschi MS, Esposito T, Gnasso A. Blood viscosity in subjects with normoglycemia and prediabetes. *Diabetes Care*. 2014 Feb;37(2):488–92.
58. Baracco R, Mohanna S, Seclén S. A comparison of the prevalence of metabolic syndrome and its components in high and low altitude populations in peru. *Metab Syndr Relat Disord*. 2007;5(1):55–62.
59. Moore JP, Claydon VE, Norcliffe LJ, Rivera-Ch MC, Lèon-Velarde F, Appenzeller O, et al. Carotid baroreflex regulation of vascular resistance in high-altitude Andean natives with and without chronic mountain sickness. *Exp Physiol*. 2006 Sep;91(5):907–13.
60. Antezana AM, Richalet JP, Noriega I, Galarza M, Antezana G. Hormonal changes in normal and polycythemic high-altitude natives. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1995 Sep;79(3):795–800.
61. Lembo G, Capaldo B, Rendina V, Iaccarino G, Napoli R, Guida R, et al. Acute noradrenergic activation induces insulin resistance in human skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1994 Feb;266(2 Pt 1):E242-247.
62. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med*. 1996 Feb 8;334(6):374–81.
63. Quispe R, Bazo-Alvarez JC, Burroughs Peña MS, Poterico JA, Gilman RH, Checkley W, et al. Distribution of Short-Term and Lifetime Predicted Risks of Cardiovascular Diseases in Peruvian Adults. *J Am Heart Assoc*. 2015 Aug 7;4(8):e002112.

## X. ANEXOS

### Anexo 1. Cálculo de la potencia estadística

<b>Descripción</b>	Potencia estimada para una prueba de proporciones de dos muestras Prueba de $\chi^2$ de Pearson Ho: $p_2 = p_1$ versus Ha: $p_2 \neq p_1$
<b>Parámetros de estudio</b>	alfa = 0.0500 N = 334 N2/N1 = 1.4000 delta = -0.2500 (diferencia) p1 = 0.6000 p2 = 0.3500
<b>Tamaños muestrales</b>	N = 333 N1 = 139 N2 = 194 N2/N1 = 1.3957
<b>Potencia</b>	potencia = 0.9957