

## Expertos Invitados

### **EVALUACION DE LA FRACCION DE EXPULSION DEL VENTRICULO IZQUIERDO CON GATED SPECT**



**Columnista Experto de SIIC**  
**Dr. Enrique Vallejo**

Medicina Interna, Cardiología y Cardiología Nuclear, Adscrito al Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Investigador de los Institutos Nacionales de Salud, Mexico

#### **Introducción**

La evaluación de la función del ventrículo izquierdo (VI) es indispensable en el estudio de las cardiopatías por las consecuencias de sus resultados en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los pacientes. Por ejemplo, en pacientes con insuficiencia cardíaca, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) orienta la modalidad terapéutica y evalúa el resultado del tratamiento (1); o bien, en pacientes con enfermedad arterial coronaria, la FEVI es determinante del pronóstico (2). Para medir la FEVI es necesario seleccionar el método sobre la base del escenario clínico. También es fundamental reconocer cuáles son los alcances y las limitaciones de cada uno de los auxiliares diagnósticos, pues es posible que un buen método sea inútil ante ciertas situaciones clínicas (3). La cardiología nuclear ofrece tres técnicas para evaluar la función ventricular: a) ventriculografía radioisotópica de primer paso (VRPP), b) ventriculografía radioisotópica en equilibrio (VRIE), y c) tomografía computada con fotón único sincronizada al electrocardiograma (gated SPECT). Pero a causa de la creciente disponibilidad del SPECT en la evaluación de la perfusión miocárdica, el uso del gated SPECT ha sido difundido con mayor amplitud. El análisis funcional de las imágenes de perfusión con gated SPECT mejora la especificidad del método (4), aumenta el valor pronóstico del estudio (5), permite evaluar la reserva contráctil del miocardio (6) y calcula el valor de la FEVI (7). Sin embargo, existen situaciones intrínsecas al método y al paciente que alteran la precisión del cálculo de la FEVI con esta técnica.

#### **Situaciones intrínsecas al método que alteran la precisión del gated SPECT**

**Radiofármaco.** Utilizando radionúcleidos con mayor energía es posible obtener imágenes en sincronización con el ECG de mayor calidad. Mientras más nítida sea la imagen, los bordes endocárdicos quedan mejor definidos. Los valores originados a partir de imágenes con sestamibi y tetrofosmin son más confiables que las obtenidos con talio-201 (8). Esto es debido a que la energía emitida en estudios con tecnecio-99m es mayor que la emitida en estudios con talio-201 (140-keV *versus* 73-keV, respectivamente).

#### **Cuentas radiactivas en la región de interés.**

En todos los procedimientos cuantitativos por medicina nuclear, el número de cuentas radiactivas en la región de interés es determinante de la precisión en las mediciones obtenidas (9). Con relación a los estudios obtenidos en un solo día, y utilizando radionúcleidos marcados con tecnecio-99, la diferencia entre las dosis inyectadas durante la fase de reposo y la fase de estrés ocasiona que existan cambios significativos en el número de cuentas radiactivas entre ambas fases e independientemente del estado de la perfusión miocárdica. Por otro lado, los radionúcleidos marcados con tecnecio-99m permiten inyectar al paciente un mayor número de milicurios por estudio (15-30 mCi) en comparación con la dosis del talio-201 (3-5 mCi). Ambas situaciones afectan el cálculo de la FEVI. La eficacia en la definición del borde endocárdico disminuye cuando

se obtienen imágenes con menor número de cuentas radiactivas en el VI y/o con baja energía. En consecuencia, los volúmenes sistólicos son más bajos y el valor de la FEVI es mayor. Es inadecuado comparar la FEVI de imágenes en reposo (menor dosis) con la FEVI de imágenes en esfuerzo (mayor dosis) y sugerir disfunción sistólica del VI por isquemia al observar diferencias (10). Sólo por razones técnicas, y no fisiológicas, la FEVI calculada a partir de la imagen de reposo origina un valor más alto en comparación con la obtenida a partir de la imagen de estrés. Las imágenes en sincronización con el ECG, y por tanto el cálculo de la FEVI, deben ser obtenidas a partir de la imagen con mayor número de cuentas radiactivas, es decir, en la fase con mayor dosis inyectada (9).

### **Programas de cuantificación.**

Actualmente se encuentran disponibles varios programas de cuantificación de la FEVI por gated SPECT. La comercialización de estos todos estos programas está aprobada por la FDA. En general, todos estos programas son confiables; sin embargo, existen diferencias en el procesamiento de la imagen que ocasiona que los resultados sean significativamente diferentes (11). Por tanto, el valor de la FEVI nunca se debe comparar indiscriminadamente entre diferentes programas y mucho menos sugerir en un solo paciente que la diferencia de valores se explica por cambios clínicos. El médico responsable de la interpretación debe familiarizarse con los alcances y limitaciones del programa de cuantificación de su preferencia.

### **Número de frames.**

El número de frames (divisiones del ciclo cardíaco con base en el electrocardiograma) utilizado en el gated SPECT es de 8. La VRIE utiliza habitualmente 16 frames y en ocasiones 32. A mayor número de frames mejor definición de la curva de función ventricular. A menor número de frames el volumen sistólico final es mayor y por tanto el cálculo de la FEVI resulta menor (7). Por esto el valor normal de la FEVI obtenido con gated SPECT es menor que el obtenido con VRIE (0.45 *versus* 0.50, respectivamente) (5).

### **Situaciones intrínsecas al paciente que alteran la precisión del gated SPECT Tamaño del corazón.**

El poder de resolución de los equipos en medicina nuclear limita la definición del borde endocárdico. Este problema es mayor en pacientes con corazones pequeños o cavidad ventricular reducida por hipertrofia del ventrículo izquierdo. En estas condiciones, durante la sístole, las paredes del VI se aproximan a una distancia tan corta que se encuentran por debajo del poder de resolución del sistema SPECT. Esta situación ocasiona que artificialmente se ocluya la cavidad del VI y el volumen sistólico final se aproxime a cero. En estos pacientes, la FEVI calculada por gated SPECT será extremadamente alta (12-13). Contrario a esto, cuando existe dilatación de la cavidad ventricular izquierda, el programa identifica con mayor facilidad el borde endocárdico porque la distancia entre las paredes del VI se encuentra por arriba del poder de resolución del sistema. En pacientes con cardiomegalia, el cálculo de la FEVI con gated SPECT es más confiable (9).

### **Defectos de perfusión.**

Los defectos de perfusión en el VI disminuyen la efectividad del programa en la identificación del borde endocárdico. En consecuencia, la confiabilidad del gated SPECT es menor cuando existen grandes defectos de perfusión. Este problema es mayor en presencia de isquemia y/o infarto del ápex (14).

### **Arritmias.**

Los trastornos del ritmo alteran la eficacia del gated SPECT como en cualquier otro procedimiento de cardiología nuclear que es adquirido en sincronización con el ECG. Por ejemplo, en la VRIE, las arritmias incrementan el número de latidos rechazados y cuanto mayor es este número menor la confiabilidad del resultado. En el gated SPECT las arritmias (cualquiera de ellas) afectan principalmente el cálculo del volumen diastólico porque disminuyen el tiempo de llenado ventricular (15). Los trastornos del ritmo también afectan las imágenes de perfusión. Las arritmias afectan la contractilidad segmentaria y originan diferencias temporales en el espesor de las paredes del VI. Sobre la base del efecto parcial de volumen, las diferencias de espesor afectan la homogeneidad de la perfusión y disminuyen la especificidad del estudio (16).

### **Captación extracardiaca.**

Cuando existe aumento en la captación del radionúclido por un órgano y/o estructura adyacente

al corazón (a una distancia menor del 50% que el poder de resolución del sistema) y la energía emitida iguala en intensidad a la emitida por el ventrículo izquierdo, el programa es incapaz de separar la(s) estructura(s) adyacente(s) del borde epicárdico del VI. La reconstrucción del VI es ineficaz (porque incluye la actividad extracardiaca en la imagen del VI) y en consecuencia los volúmenes ventriculares y la FEVI no son reales (17). Algunos programas de cuantificación del gated SPECT incluyen un método de reconstrucción manual (*constrain mode*) que permite excluir al VI de la captación extracardiaca. Sin embargo, la reconstrucción manual del VI aumenta significativamente la variabilidad interobservador en el cálculo de la FEVI y por tanto la reproducibilidad del método (9).

### **Estudios secuenciales.**

El gated SPECT no es un método útil para evaluar secuencialmente la FEVI. Todos los factores extrínsecos e intrínsecos al método (discutidos previamente) varían de estudio a estudio aún en el mismo paciente. Está demostrado que los cambios en la relación "región de interés (ROI)/actividad de fondo (AF)" afectan significativamente los procedimientos cuantitativos de medicina nuclear, incluyendo el cálculo de la FEVI (17). En imágenes de reposo obtenidas en voluntarios sanos, los valores de la FEVI fueron significativamente diferentes entre dos imágenes secuenciales adquiridas con tan sólo 30 minutos de diferencia. La variabilidad es aún mayor en imágenes del VI con perfusión anormal. La variabilidad secuencial de los cálculos de la FEVI se explica por los cambios en la actividad de fondo y en la relación ROI/AF (18). Por tanto, la FEVI obtenida a partir de un estudio de perfusión debe ser analizada de manera aislada y no debe compararse con estudios previos y/o secuenciales.

### **Conclusiones**

El gated SPECT es un método automático y cuantitativo útil para evaluar la FEVI. El valor pronóstico del SPECT cardíaco en pacientes con cardiopatía isquémica se incrementa significativamente al agregar el valor de la FEVI. Sin embargo, como en cualquier otro método diagnóstico, existen factores intrínsecos y extrínsecos que alteran la eficacia y la reproducibilidad de los resultados. Estos factores deben ser reconocidos por el especialista responsable del diagnóstico en estudios de cardiología nuclear. El desconocimiento de estas variables eleva las posibilidades de cometer errores de interpretación y por tanto de estratificación y tratamiento. Cuando se requiere un cálculo preciso de la FEVI o bien evaluaciones secuenciales, es necesario utilizar un método más efectivo y con menor variabilidad. En estas situaciones la VRIE continúa siendo el método de elección para evaluar la FEVI.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Keogh AM, Baron DW, Hickie JB. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1990;65:903-8
2. Saxon LA, Stevenson WG, Middlekauff HR. Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993;72:62-5
3. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging: report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:521-547
4. Hambye AS, Vandenbranden F, Vandevivere J. Diagnostic value of Tc-99m sestamibi gated SPECT to assess viability in a patient after acute myocardial infarction. *Clin Nucl Med* 1996;21:19-23
5. Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, Lai S, Cohen I, Lewin H, et al: Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 1999;100:1035-42
6. DePuey GE, Ghesani M, Schwartz M, Friedman M, Nichols K, Salensky H. Comparative performance of gated perfusion SPECT wall thickening, delayed thallium uptake, and F-18 fluorodeoxyglucose SPECT in detecting myocardial viability. *J Nucl Cardiol* 1999;4:418-428
7. Germano G, Kiat H, Kavanagh P, Moriei M, Mazzanti M, Su HT et al: Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* 1995;36:2138-47

8. Manrique A, Faraggi M, Vera P, Vilain D, Lebtahi R, Cribier A, et al: 201-Tl and 99m-Tc MIBI gated SPECT in patients with large perfusion defects and left ventricular dysfunction: Comparison with equilibrium radionuclide angiography. J Nucl Med 1999;40:805-9
9. Vallejo E, Dione DP, Sinusas AJ, Wackers FJTh. Assessment of left ventricular ejection fraction with quantitative gated SPECT: Accuracy and correlation with first-pass radionuclide angiography. J Nucl Cardiol 2000;7:461-70
10. Johnson L, Verdesca S, Aude WY, Xavier R, Nott L, Campanella MW. Postischemic stunning can affect left ventricular ejection fraction and regional wall motion on post-stress gated sestamibi tomograms. J Am Coll Cardiol 1997;30:1641-8
11. Faber TL, Vansant JP, Pettigrew RI, Galt JR, Blais M, et al: Evaluation of left ventricular endocardial volumes and ejection fractions computed from gated perfusion SPECT with magnetic resonance imaging: Comparison of two methods. J Nucl Cardiol 2001;8:645-51
12. Case JA, Cullom SJ, Bateman TM, Barnhart C, Saunders MJ. Overestimation of LVEF by gated MIBI myocardial perfusion SPECT in patients with small hearts. J Am Coll Cardiol 1998;31:(suppl A);43A
13. Schwartz RG, Mixon L, Germano G, Chaudhary I, Armstrong K, Mackin M. Gated SPECT reconstruction with zoom and depth dependent filter improves accuracy of volume and LVEF in small hearts. J Nucl Cardiol 1999;1(suppl):S17
14. Vallejo E, Dione DP, Bruni WL, Constable T, Boreck PP, Soares JP, et al: Reproducibility and accuracy of gated SPECT for determination of left ventricular volumes and ejection fraction: experimental validation using MRI. J Nucl Med 2000;41:874-882
15. Nichols K, Yao SS, Kamran M, Faber T, Cooke D, DePuey EG. Clinical impact of arrhythmias on gated SPECT cardiac myocardial perfusion and function assessment. J Nucl Cardiol 2001;8:19-30
16. Sinusas AJ, Shi Q, Vitols PJ. Impact of regional ventricular function, geometry, and dobutamine stress on quantitative 99m-Tc-sestamibi defect size. Circulation 1993;88:2224-2234
17. Achtert AD, King MA, Dahlberg ST, Hendrick P, LaCroix KJ, Tsui BMW. An investigation of the estimation of ejection fractions and cardiac volumes by quantitative gated SPECT for determination of left ventricular volumes and ejection fraction: experimental validation using MRI. J Nucl Cardiol 1998;5:144-52
18. Vallejo E, Chaya H, Plancarte G, Victoria D, Bialostozky D. Variability of serial same-day left ventricular ejection fraction using quantitative gated SPECT. J Nucl Cardiol 2002;9:377-84

---

## IMPACTO DE LOS POLIMORFISMOS DE LAS GLUCOPROTEINAS PLAQUETARIAS SOBRE LA ENFERMEDAD CORONARIA



**Columnista Experto de SIIC**  
**Dr. Luc Christiaens**

Doctor. Cardiología.

### Introducción

La enfermedad coronaria es una de las causas principales de enfermedad y muerte. La mayoría de los síndromes coronarios agudos son consecuencia de la formación de trombos intravasculares sobreimpuestos a la rotura o erosión de una placa en las arterias coronarias. La glucoproteína plaquetaria IIB/IIIa es un receptor de membrana con un papel principal en la adhesión plaquetaria y, básicamente, en la formación del trombo.<sup>1</sup> Desde el primer informe del alelo PI<sup>A2</sup> como factor de riesgo para la enfermedad coronaria,<sup>2</sup> estudios numerosos y contradictorios evaluaron la asociación entre los polimorfismos de esta glucoproteína y la trombosis arterial. En esta revisión, señalamos lo que conocemos acerca de la hipótesis de que los polimorfismos en diferentes glucoproteínas plaquetarias (GP) (IIIa, Ia, Ib y VI) incrementan el riesgo de infarto miocárdico o enfermedad cardiovascular isquémica.

### Polimorfismo de la glucoproteína plaquetaria GP IIB/IIIa PI<sup>A1</sup>/PI<sup>A2</sup>

La glucoproteína plaquetaria IIB/IIIa es un miembro de la familia de las integrinas, moléculas adhesivas que mediante la unión con el fibrinógeno y el factor de Von Willebrand, promueven la agregación y la trombosis.<sup>3,4</sup> El complejo GP IIB/IIIa constituye el receptor del fibrinógeno, cuyo engranaje representa la vía final común para la agregación plaquetaria.<sup>5</sup> Cuantitativamente es la más abundante y funcionalmente es la más importante de las integrinas en las plaquetas. El polimorfismo PI<sup>A1</sup>/PI<sup>A2</sup>, también llamado HPA-1a/HPA-1b, resulta de una sustitución de leucina (alotipo<sup>A1</sup>) en prolina (alotipo<sup>A2</sup>) en la posición 33 de la subunidad β3 de la GP IIB/IIIa.<sup>6</sup> El alelo más común PI<sup>A1</sup> se encuentra en aproximadamente el 75% al 80% de la población de raza blanca y el alelo PI<sup>A2</sup> en el 15% al 20%, con cerca de un 2% de portadores homocigotas PI<sup>A2/A2</sup>.<sup>7,8</sup> *Impacto del polimorfismo PI<sup>A1</sup>/PI<sup>A2</sup> sobre el proceso trombótico* in vitro Estudios sobre los mecanismos por los cuales el PI<sup>A2</sup> podría contribuir a la trombosis arterial informaron resultados

contradictorios: en 1999, Feng y colaboradores demostraron un pequeño pero significativo aumento de la agregabilidad plaquetaria asociada con el alelo  $PI^{A2}$  de una forma dependiente de la dosis génica. En ese estudio, la agregabilidad plaquetaria fue evaluada *in vitro* mediante agregometría e inducida por epinefrina.<sup>9</sup> El alotipo  $PI^{A2}$  se asoció con una mayor adhesión con el fibrinógeno, con un umbral más bajo para la activación plaquetaria,<sup>10</sup> con una mayor retracción del coágulo<sup>11</sup> y con una mejoría en la formación de trombina.<sup>12</sup> Andreoli y colaboradores no encontraron diferencias entre la agregación plaquetaria de  $PI^{A1}$  y  $PI^{A2}$  cuando se utilizó trombina o ADP como estimuladores.<sup>13</sup> Sin embargo, la agregación plaquetaria  $PI^{A2}$  fue reducida en comparación con las plaquetas  $PI^{A1}$  al utilizar ácido araquidónico como agonista. Para este autor, el alelo  $PI^{A2}$  parece asociado con una deficiencia funcional en las plaquetas, específicamente ligada a la activación del receptor del fibrinógeno por medio del tromboxano  $A_2$ . Sin embargo, para Cadroy y colaboradores, el polimorfismo  $PI^{A1}/PI^{A2}$  no influyó la formación de trombos en estudios experimentales arteriales y el efecto potencial de este polimorfismo sobre la trombogénesis arterial depende de las condiciones del experimento, el flujo sanguíneo local y la tracción de cizallamiento.<sup>14,15</sup> Debido a que los estudios realizados *in vitro* no reflejan necesariamente la amplia gama de la respuesta funcional plaquetaria observada *in vivo*, la influencia funcional del polimorfismo  $PI^{A1}/PI^{A2}$  sobre la formación del trombo no está claramente demostrada hoy en día.

**Impacto clínico del polimorfismo  $PI^{A1}/PI^{A2}$**  En 1996, Weiss y colaboradores demostraron un aumento en el riesgo de infarto de miocardio (IM) o angina inestable en portadores del alelo  $PI^{A2}$  del gen de la glucoproteína IIIa, en una cohorte de 71 pacientes.<sup>2</sup> El *odds ratio* (OR) para el desarrollo de un evento coronario fue de 2.8 con un intervalo de confianza de 95% (IC 95%) comprendido entre 1.2 y 6.4, entre sujetos con polimorfismo  $PI^{A2}$ . Esta asociación fue más fuerte entre aquellos pacientes con eventos coronarios antes de los 60 años (OR 6.6; IC 95% 1.8 a 22.4). Carter y colaboradores encontraron también una asociación significativa entre el polimorfismo  $PI^{A2}$  y el IAM con un vínculo particularmente fuerte en hombres menores de 47 años e n quienes se halló una incidencia de 50% del alelo  $PI^{A2}$  comparado con un 27% en sujetos control equiparados en cuanto a edad y sexo.<sup>16</sup> La expresión clínica de este polimorfismo parece también estar reforzada por el tabaquismo.<sup>17</sup> Sin embargo, en el mismo año, un estudio prospectivo realizado en una cohorte de 14 916 pacientes demostró un resultado opuesto sin una relación significativa entre el alelo  $PI^{A2}$  y el riesgo de IAM (OR 0.93; IC 95% 0.7 a 1.2).<sup>18</sup> Para resolver esta controversia se realizaron numerosos estudios y metaanálisis con estratificación sobre factores de riesgo tradicionales, género y edad (Tablas 1 y 2).

**Table 1 :  $PI^{A2}$  status and risk of myocardial infarction**

Author (ref)	Population (n)	AA1 (%)	A1A2 (%)	A2A2 (%)	p
Weiss (2)	Patients (n = 71)	60.6	32.4	7.0	0.01
	Controls (n = 68)	80.9	17.6	1.5	
Zhu (8)	Patients (n = 4839)	71.5	26.3	2.1	ns
	Controls (n = 5799)	72.8	24.7	2.4	
Italian study group*(19)	Patients (n =1210)*	73.0	24.1	2.9	ns
	Controls (n =1210)	71.5	25.4	3.1	

\* patients who had survived a first myocardial infarction at an age < 45 years

**Table 2 : PI<sup>A2</sup> status and risk of myocardial infarction**

Author (ref)	yes	no	n
Weiss (2)	+		71
Carter (16)	+		405
Ridker (18)		+	14916
Anderson (21)	+		791
Ardissino (17)	+		200 *
Zhu (meta-analysis) (8)		+	10638
Benze (40)		+	287 *
Bojesen (24)	+ (if PI <sup>A2/A2</sup> )		9142
Italian study group (19)		+	1210 *

\* age &lt; 45 years

En un metaanálisis publicado en 2000, el polimorfismo PI<sup>A2</sup> no estuvo asociado con un riesgo aumentado para el desarrollo de IA (n = 10 638; OR global 1.06, IC 95% 0.97 a 1.16).<sup>8</sup> En un estudio reciente y grande, para los pacientes que sobrevivieron a un primer IAM a una edad menor de 45 años el alelo PI<sup>A2</sup> no fue estadísticamente más frecuente que en los controles emparejados (OR 0.9; IC 95%: 0.8 a 1.2).<sup>19</sup> Luego de un primer episodio de IAM el genotipo PI<sup>A1/A2</sup> confirió un riesgo relativo de 1.38 (IC 95%: 1.04 a 1.83) para un evento recurrente (muerte debida a enfermedad coronaria o IAM no fatal) en el lustro siguiente.<sup>20</sup> Al considerar la asociación del polimorfismo PI<sup>A2</sup> con la enfermedad vascular en forma global (coronariopatía con IAM o sin IAM, eventos adversos luego de la angioplastia coronaria o accidente cerebrovascular) en la población general, la asociación es significativa pero débil con el OR tomado en conjunto entre 1.10 y 1.12.<sup>21-23</sup> (Tabla 3).

**Table 3 : PI<sup>A2</sup> status and risk of coronary artery disease**

Author (ref)	yes	no	n
Sperr (5)		+	92
Mamotte (28)		+	589 (< 50 years)
Laule (33)		+	1000
Anderson (21)		+	791
Mikkelsen (26)		+	700
Wu (meta-analysis)* (8)	+		7920
Di Castelnuovo (meta-analysis) ** (22)	+		9095

\* CAD and stroke, \*\* CAD and restenosis after revascularization

Cuando el criterio de valoración primario compuesto IAM o accidente cerebrovascular se considera no hay aumento del riesgo entre los heterocigotas PI<sup>A1/A2</sup> contra los homocigotas PI<sup>A1/A1</sup>. Sin embargo, en Dinamarca, en una investigación prospectiva en la población general la homocigosidad PI<sup>A2/A2</sup> contra PI<sup>A1/A1</sup> se asoció con un riesgo tres veces mayor de enfermedad isquémica.<sup>24</sup> Este riesgo no se observa en mujeres ni con el incremento de la edad en los hombres

jóvenes: respectivamente, los riesgos relativos ajustados en forma multifactorial en hombres menores de 40 años, de 40 a 50 años y en mayores de 50 años fueron 3.0 (1.1 a 8.0), 2.0 (1.0 a 3.9) y 1.0 (0.6 a 1.8). Otro estudio sugiere que el alelo o  $PI^{A2}$  es más frecuente en infartos cerebrales asociados con la oclusión de grandes vasos,<sup>1</sup> pero no hay asociación entre el polimorfismo  $PI^{A1/A2}$  y el grosor de la capa íntima-media de la carótida.<sup>25</sup> La limitación principal de estos estudios es que sólo se incluyeron pacientes que sobrevivieron a IAM. En una serie prospectiva de autopsias, Mikkelsen y colaboradores estudiaron 700 hombres de mediana edad (de 33 a 70 años) que padecieron muerte súbita extrahospitalaria. Estos estudios sugieren que los homocigotas  $PI^{A1/A1}$  pueden ser más propensos a aterosclerosis temprana y a una progresión más rápida de enfermedad coronaria estable mientras que los portadores del alelo  $PI^{A2}$  son más propensos a la trombosis aguda fatal.<sup>26, 27</sup> *El polimorfismo  $PI^{A2}$  y el riesgo de eventos adversos luego de un procedimiento de intervención coronaria mediante cateterismo* También existen algunas controversias sobre el papel del polimorfismo  $PI^{A1/A2}$  en la presencia de eventos adversos luego de intervención de las arterias coronarias mediante cateterismo<sup>28-33</sup> (Tabla 4).

**Table 4 :**  
 **$PI^{A2}$  status and risk of adverse event after coronary catheter interventions**

Author (ref)	Patients (n)	Intervention	OR	CI 95%	p
Walter (29)	318	Stent	5.26	1.25 to 17.8	0.02
Laule (33)	653	ATL *	1.36	0.70 to 2.70	ns
Laule (33)	280	Stent	1.45	0.60 to 3.50	ns
Laule (33)	102	Atherectomy	1.50	0.30 to 8.70	ns
Kastrati (32)	1759	Stent	1.02	0.65 to 1.60	ns
Kastrati (32)	1759	Stent*	2.55	1.03 to 6.34	0.02
Walter (31)	650	Stent	4.2	1.5 to 12	0.007

OR : odds ratio, CI 95% : confidence interval 95%

ATL\* : coronary angioplasty + / - atherectomy + / - stent

Stent\* : stent thrombosis in  $PI^{A2/A2}$  versus  $PI^{A1/A1}$

El alelo  $PI^{A2}$  no está asociado con riesgo significativamente elevado de eventos coronarios luego de la angioplastia coronaria con balón<sup>28</sup> pero otros estudios documentaron una asociación entre este polimorfismo y trombosis subaguda de el *stent*<sup>29</sup> o desarrollo de reestenosis luego del implante del *stent*.<sup>30</sup> Luego del implante intracoronario del *stent*, en una indicación de rescate, la incidencia de IA dentro de los 30 días siguientes es más alta en pacientes con el alelo  $PI^{A2}$  (riesgo relativo de oclusión del vaso del *stent* 4.2%, IC 95%: 1.5 a 12).<sup>31</sup> Este riesgo más alto de trombosis del *stent* quedó también demostrado por Kastrati y colaboradores en pacientes homocigotas para el alelo  $PI^{A2}$  pero no para los heterocigotas  $PI^{A1/A2}$ .<sup>32</sup> La tasa de eventos acumulativos (IAM, muerte o revascularización del vaso blanco) luego de 6 meses no reveló diferencias entre pacientes con el alelo o  $PI^{A2}$  o sin él. También existe una relación entre el tratamiento con estatinas y el desarrollo de reestenosis con respecto al *status* del alelo  $PI^{A2}$ . En la angiografía de seguimiento, las tasas de reestenosis se encontraron reducidas en forma significativa por el tratamiento con estatinas en portadores del alelo  $PI^{A2}$  pero no para los pacientes homocigotas para  $PI^{A1}$ .<sup>31</sup> *Interacciones entre el polimorfismo  $PI^{A1}/PI^{A2}$  y los inhibidores plaquetarios* Diversos estudios demostraron *in vitro* mayor sensibilidad al ácido acetilsalicílico en plaquetas  $PI^{A1/A2}$  que en las plaquetas  $PI^{A1/A1}$ .<sup>10,13,34</sup> Recientemente determinamos en un ensayo clínico que el genotipo  $PI^{A1/A1}$  es uno de los numerosos mecanismos involucrados en la resistencia a la aspirina.<sup>35</sup> Las plaquetas  $PI^{A1/A2}$  mostraron también mayor sensibilidad para el abciximab<sup>10</sup> y pueden modificar la respuesta para el orbifiban, un antagonista oral de la GP IIb/IIIa.<sup>36</sup> A pesar de la abundante literatura, el impacto del polimorfismo  $PI^{A1/A2}$  sobre la formación de trombos y la presencia de enfermedad isquémica cardiovascular todavía es incierto. Las interacciones entre las drogas antiplaquetarias o las estatinas pueden representar algunas de las discrepancias entre los estudios acerca del  $PI^{A1/A2}$  como factor de riesgo para el infarto de miocardio y para las complicaciones de los procedimientos intervencionistas a nivel coronario. Probablemente la presencia del alelo  $PI^{A2}$  es un factor de riesgo independiente débil y más obvio en la minoría de los hombres jóvenes homocigotas  $PI^{A2/A2}$ .

### **El polimorfismo de la glucoproteína plaquetaria Ia-IIa**

La GP Ia-IIa es uno de los receptores principales del colágeno en las plaquetas y una mutación en el nucleótido 807 del gen  $\alpha 2$  se asocia fuertemente con la variación de la expresión de la integrina  $\alpha 2\beta 1$  sobre la superficie plaquetaria.<sup>37</sup> En la literatura, el polimorfismo de la GP Ia C807T no es un factor de riesgo para la enfermedad coronaria.<sup>38</sup> En una cohorte de 2 237 pacientes de sexo masculino a quienes se les realizó coronariografía, Santos y col. no hallaron relación entre la presencia del alelo C y el riesgo de infarto de miocardio. La asociación fue estadísticamente significativa sólo entre pacientes menores de 62 años, con el OR más alto entre los pacientes menores de 45 años.<sup>39</sup> Sin embargo, esta asociación entre el alelo T807 con IAM entre los individuos más jóvenes se confirma en dos estudios recientes.<sup>19,40</sup> Moshfegh y col.<sup>41</sup> hallaron que el genotipo homocigota 807TT confirió un aumento de 3.3 veces en el riesgo de IAM, pero Croft y col. no lo confirmaron en pacientes homocigotas en una cohorte más grande.<sup>38</sup> Las diferencias en la frecuencia del genotipo 807TT en los grupos de control pueden explicar estos resultados contradictorios. Anvari y colaboradores compararon las frecuencias del alelo 807T en 94 sobrevivientes de muerte súbita cardíaca con un grupo igualado de 106 pacientes con enfermedad coronaria sin muerte súbita y 217 individuos sanos. No se encontró una sobrerrepresentación del alelo en ningún grupo.<sup>42</sup> La portación del alelo de la GP Ia 807T tampoco está asociada con riesgo aumentado de reestenosis o de resultados tardíos desfavorables luego del implante del *stent* coronario.<sup>43</sup>

### **El polimorfismo de la glucoproteína plaquetaria GP Iba**

El complejo del receptor plaquetario GP Ib-IX-V, que comprende cuatro polipéptidos, juega un papel principal en la adhesión plaquetaria mediante la unión con el factor de Von Willebrand (VWF). Se evaluaron tres polimorfismos en el foco de la enfermedad arterial coronaria (EAC): El polimorfismo de la GP Iba T/M con una sustitución Thr/Met en la posición 145. El polimorfismo de la GP Iba VNTR o el número variado de marcadores con repeticiones en tándem (cuatro variantes designadas de la A a la D, que determinan la distancia entre el VWF y la superficie de las plaquetas). La GP Iba 5T/c o secuencia de Kozak, que resulta de la posición de una timina o citosina en la posición -5 relativa al codón de inicio ATG y afecta la expresión del complejo GPIb/IX/V sobre la superficie plaquetaria. *Impacto del polimorfismo de la GP Iba T/M:* en un estudio grande de casos de autopsia en la población blanca finlandesa, los hombres con IAM o trombosis coronaria fueron más probablemente portadores del genotipo de la GP Iba T/M que los sujetos de control que fallecieron de causas no cardíacas (OR: 2.0 y 2.6 respectivamente,  $p < 0.005$  para ambos).<sup>44</sup> *Impacto del polimorfismo de la GP Iba VNTR:* en una cohorte de pacientes japoneses, el alelo A mostró asociación con la enfermedad coronaria.<sup>45</sup> En una población indoasiática y caucásica no se encontraron asociaciones entre el polimorfismo de la GP Iba VNTR y la presencia de IAM.<sup>46</sup> Dos estudios demostraron una fuerte asociación entre los polimorfismos de la GP Iba T/M y el VNTR (isoforma B) y sugirieron que este haplotipo puede considerarse como factor de riesgo mayor de trombosis coronaria, infarto miocárdico fatal y muerte súbita cardíaca en hombres de mediana edad.<sup>39,47</sup> *Impacto del polimorfismo de la GP Iba Kozak:* para determinar el papel del polimorfismo de la secuencia Kozak de GP Iba como factor de riesgo potencial para la enfermedad de las arterias coronarias, Meisel y col. genotipificaron 1 000 pacientes con coronariopatía documentada por angiografía, así como en 1 000 sujetos controles igualados en edad y género. Las frecuencias del alelo Kozak fueron de 18.2% en pacientes y 13.8% en los controles, con frecuencias homocigotas T/T de aproximadamente 2% en ambos grupos.<sup>48</sup> La conclusión principal de este estudio fue que el alelo Kozak no fue un factor de riesgo para enfermedad coronaria, pero que los portadores de este alelo tienen un mayor riesgo para el desarrollo de síndromes coronarios agudos (OR 1.43, IC 95%: 1.05 a 1.95) y complicaciones luego de la angioplastia coronaria sin colocación de *stent* (OR 3.75, IC 95%: 1.15 a 12.27). Esto se contradice con los resultados de otros estudios que demostraron que el genotipo Kozak T/C no fue un factor de riesgo para IAM y paradójicamente puede conferir protección relativa contra el IAM.<sup>49,50</sup> En forma experimental, el papel del polimorfismo de la secuencia Kozak sobre la formación de trombos parece muy dependiente de la tasa del flujo sanguíneo.<sup>14</sup>

### **Polimorfismo de la glucoproteína plaquetaria GP VI**

La glucoproteína VI es uno de los receptores plaquetarios principales para el colágeno y de importancia promordial en la activación y agregación plaquetarias mediante la activación de la fosfolipasa Cy2. Croft y col. identificaron diez dimorfismos de la GP VI en un grupo de sujetos



sanos y demostraron que el genotipo de la GP VI 13254CC aumenta el riesgo de IAM entre no fumadores, mujeres y personas mayores de 60 años en una cohorte de 525 pacientes con IAM y 474 controles, todos menores de 75 años. La heterocigocidad para el alelo de la GP VI 13254CC no se asoció con aumento en el riesgo de IAM en ninguno de los subgrupos estudiados.<sup>51</sup>

## Conclusión

A pesar de la abundante literatura disponible, la significación clínica de los polimorfismos en las glucoproteínas receptoras en las plaquetas como factores de riesgo potenciales para la cardiopatía isquémica todavía no está clara. Los resultados fueron contradictorios o tuvieron significación estadística en el límite, debido a que los determinantes de la cardiopatía isquémica son multifactoriales y poligénicos. Estudios de investigación futuros determinarán cuáles polimorfismos son de importancia funcional o farmacológica y si esos polimorfismos son sólo marcadores de la enfermedad coronaria o factores de riesgo verdaderos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Szolnoki Z, Somogyvari F, Kondacs A, Szabo M, Bene J, Havasi V, Komlosi K, Melegh B. Increased prevalence of platelet glycoprotein IIb/IIIa P1<sup>A2</sup> allele in ischaemic stroke associated with large vessel pathology. *Thromb Res* 2003 ;109 :265-9.
2. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, Schulman SP, Kikler TS, Becker LC, Weiss JL, Gerstenblith G, Goldschmidt-Clermont PJ. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 1996 ;334: 1090-4.
3. Phillips D, Charo I, Parise L, Fitzgerald L. The platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa complex. *Blood* 1998;71:831-43.
4. Bray PF. Integrin and polymorphisms as risk factors for thrombosis. *Thromb Haemost* 1999 ;82 :337-44.
5. Sperr W, Huber K, Roden M, Janisw M, Lang T, Graf S, Maurer G, Mayr W, Panzer S. Inherited platelet glycoprotein polymorphisms and risk for coronary heart disease in young central Europeans. *Thromb Res* 1998 ;90 :117-23.
6. Newman PJ, Derbes RS, Aster RH. The human platelets alloantigens, P1A1 and P1A2, are associated with a leucine33/proline33 amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing. *J Clin Invest* 1989 ;83 :17 78-81.
7. Undas A, Sanak M, Musial J, Szczeklik A. Platelet glycoprotein IIIa polymorphism, aspirin, and thrombin generation. *Lancet* 1999 ;353 :982-3.
8. Zhu MM, Weedon J, Clark LT. Meta-analysis of the association of platelet glycoprotein IIIa P1A1/A2 polymorphism with myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000 ; 86 : 1000-5.
9. Feng D, Lindpaintner K, Larson M, Rao V, O'Donnell C, Lipinska I, Schmitz C, Sutherland P, Silbershatz H, D'Agostino R, Muller J, Myers R, Levy D, Tofler G. Increased platelet aggregability associated with platelet GPIIIa P1 A2 polymorphism. The Framingham offspring study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 ;19 :1142-7.
10. Michelson A, Furman M, Goldschmidt-Clermont P, Mascelli MA, Hendrix C, Coleman L, Hamlington J, Barnard M, Kickler T, Christie D, Kundu S, Bray P. Platelet GPIIIa P1<sup>A</sup> polymorphisms display different sensitivities to agonists. *Circulation* 2000
11. Vinod Vijayan K, Goldschmidt-Clermont PJ, Roos C, Bray PF. The P1<sup>A2</sup> polymorphism of integrin  $\alpha$ 3 enhances outside-in signalling and adhesive functions. *J Clin Invest* 2000 ;105 :793-802.
12. Andrioli G, Minuz P, Solero P, Pincelli S, Ortolani R, Lussignoli S, Bellavite P. Defective platelet response to arachidonic acid and thromboxane A<sub>2</sub> in subjects with P1<sup>A2</sup> polymorphism of  $\beta$ 3 subunit (glycoprotein IIIa). *Br J Haematol* 2000 ;110 :911-8.
13. Undas A, Brummel K, Musial J, Mann K, Szczeklik A. P1<sup>A2</sup> polymorphism of  $\alpha$ 3 integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury. *Circulation* 2001;104:26 66-72.
14. Cadroy Y, Sakariassen K, Charlet JP, Thalamas C, Boneu B, Sie P. Role of 4 platelet membrane glycoprotein polymorphisms on experimental arterial thrombus formation in men. *Blood* 2001 ;98 :3159-61.
15. Cadroy Y, Sakariassen K, Grandjean H, Thalamas C, Boneu B, Sie P. The effect of platelet P1<sup>A</sup> polymorphism on experimental thrombus formation in man depends on blood flow and thrombogenic substrate. *Thromb Haemost* 2001 ;85 :1097-103.
16. Carter A, Ossei-Gemeng N, Wilson I, Grant P. Association of the platelet P1<sup>A</sup> polymorphism of glycoprotein GPIIb/IIIa and the fibrinogen B $\gamma$  448 polymorphism with myocardial infarction and extent of coronary artery disease. *Circulation* 1997 ;96 :1424-31.
17. Ardissino D, Manucci P, Merlini P, Duca F, Fève R, Tagliabue L, Tubaro M, Galvani M, Ottani F, Ferrario M, Corral J, Margaglione M. Prothrombotic genetic risk factors in young survivors of myocardial infarction. *Blood* 1999 ;94 :46-51.
18. Ridker PM, Hennekens CH, Schmitz C, Stampfer MJ, Lindpaintner K. P1<sup>A1A2</sup> polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis. *Lancet* 1997 ;349 :385-8.
19. Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Italian Study Group. No evidence of association between prothrombotic gene polymorphisms and the development of acute myocardial infarction at a young age. *Circulation* 2003 ;107 :1117-22.
20. Bray P, Cannon C, Goldschmidt-Clermont P, Moyé L, Pfeffer M, Sacks F, Braunwald E. The platelet P1<sup>A2</sup> and angiotensin-converting enzyme (ACE) D allele polymorphisms and the risk of recurrent events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001 ;88 :347-52.
21. Anderson JL, King GJ, Bair TL, Elmer SP, Muhlestein JB, Habashi J, Carlquist JF. Association between a polymorphism in the gene encoding glycoprotein IIIa and myocardial infarction or coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999 ;33
22. Di Castelnuovo A, de Gaetano G, Donati MB, Iacoviello L. Platelet glycoprotein receptor IIIa polymorphism P1<sup>A1/A2</sup> and

- coronary risk : a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2001 ;85 :626-33.
23. Wu A, Tsongalis G. Correlation of polymorphisms to coagulation and biochemical risk factors for cardiovascular diseases. *Am J Cardiol* 2001 ;87 :1361-6.
  24. Bojesen S, Juul K, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard B. Platelet glycoprotein IIb/IIIa P1<sup>A1/A2</sup> homozygosity associated with risk of ischemic cardiovascular disease and myocardial infarction in young men. The Copenhagen city heart study. *J Am Coll Cardiol* 2003 ;42 :661-7.
  25. Garg U, Arnett D, Folsom A, Province M, Williams R, Eckfeldt J. Lack of association between platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor P1<sup>A</sup> polymorphism and coronary artery disease or carotid intima-media thickness. *Thromb Res* 1998 ;89 :85-9.
  26. Mikkelsen J, Perola M, Laippala P, Penttila , Karhunen PJ. GPIIIa P1<sup>A1/A2</sup> polymorphism and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2000 ;36 :1317-23.
  27. Mikkelsen J, Perola M, Penttila A, Goldsmidt-Clermont PJ, Karhunen PJ. The GPIIIa (beta(3) integrin) P1<sup>A</sup> polymorphism in the early development of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2001 ;154 :721-7.
  28. Mamotte C, van Bockxmeer F, Taylor R. P1<sup>A1/A2</sup> polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of coronary artery disease and restenosis following coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1998 ;82 :13-6.
  29. Walter DH, Schächinger V, Elsner M , Dimmeler S, Zeiher AM. Platelet glycoprotein IIIa polymorphism and risk of coronary stent thrombosis. *Lancet* 1997 ;350 :1217-9.
  30. Abbate R, Marcucci R, Camacho-Vanegas O, Pepe G, Gori AM, Capanni M, Simonetti I, Prisco D, Gensini GF. Role of platelet glycoprotein P1<sup>A1/A2</sup> polymorphism in restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* . 1998;82 :524-5.
  31. Walter D, Schachinger V, Elsner M, Mach S, Dimmeler S, Auch-Schwelk W, Zeiher AM. Statin therapy is associated with reduced restenosis rate after coronary stent implantation in carriers of the P1<sup>A2</sup> allele of the platelet glycoprotein IIIa gene. *Eur Heart J* 2001 ;22 :587-95.
  32. Kastrati A, Koch W, Gawaz M, Mehilli J, Bottinger C, Schomig K, von Beckerath N, Schomig A. P1 polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of adverse events after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2000 ;36 :84-9.
  33. Laule M, Cascorbi I, Stangl V, Bielecke C, Wernecke KD, Mrozikiewicz PM, Felix SB, Roots I, Baumann G, Stangl K. A1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa and association with excess procedural risk for coronary catheter interventions : a case-control study. *Lancet* 1999 ;353 :708-12.
  34. Cooke G, Bray P, Hamlington J, Pham D, Goldschmidt-Clermont P. P1<sup>A2</sup> polymorphism and efficacy of aspirin. *Lancet* 1988 ;351 :1253-4.
  35. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Ragot S, Allal J, Mauco G, Brizard A. Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet P1<sup>A1</sup> (GP IIIa) polymorphism but not with C807T (GP Ia/IIa) and C-5T Kozak (GP Ib?) polymorphisms. *J Am Coll Cardiol* 2003 ;42 :1115-9.
  36. O'Connor F, Shields D, Fitzgerald A, Cannon C, Braunwald E, Fitzgerald D. Genetic variation in glycoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) as a determinant of the responses to an oral GP IIb/IIIa antagonist in patients with unstable coronary syndromes. *Blood* 2001 ;98 :3256-60.
  37. Macchi L, Sorel N, Brabant S, Christiaens L, Mauco G. Relationship between C-5 Kozak, C807T genotypes and expression of glycoproteins Ib? and Ia-IIa at platelet surface : from genotype to phenotype. *Thromb Haemost* 2002 ;88 :368.
  38. Croft S, Hampton K, Sorrel J, Steeds R, Channer K, Samani N, Daly M. The GPIa C807T dimorphism associated with platelet collagen receptor density is not a risk factor for myocardial infarction. *Br J Haematol* 1999 ;106 :771-6.
  39. Santoso S, Kunicki TJ, Kroll H, Haberbosch W, Gardemann A. Association of the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism with nonfatal infarction in younger patients. *Blood* 1999 ;93 :2449-53.
  40. Benze G, Heinrich J, Schulte H, Rust S, Nowak-Gottl U, Tataru MC, Kohler E, Assmann G, Junker R. Association of the GP Ia C807T and GP IIIa P1<sup>A1/A2</sup> polymorphisms with premature myocardial infarction in men. *Eur Heart J* 2002 ;23 :325 -30.
  41. Moshfegh K, Wuillemin WA, Redondo M, Lämmle B, Beer JH, Liechti-Gallati S, Meyer BJ. Association of two silent polymorphisms of platelet glycoprotein Ia/IIa receptor with risk of myocardial infarction : a case-control study. *Lancet* 1999 ;353 : 351-4.
  42. Anvari A, Janisiw M, Turel Z, Huber K, Fisher G, Panzer S. Platelet glycoprotein Ia gene dimorphism ?2-807 in malignant arrhythmia in coronary artery disease. *Thromb Res* 2000 ;98 :281-6.
  43. Von Beckerath N, Koch W, Mehilli J, Bottinger C, Braun S, Schomig A, Kastrati A. Glycoprotein Ia C807T polymorphism and risk of restenosis following coronary stenting. *Atherosclerosis* 2001 ;156 :463-8.
  44. Mikkelsen J, Perola M, Penttila A, Karhunen P. Platelet glycoprotein GP Ib? HPA-2 Met/VNTR B haplotype as a genetic predictor of myocardial infarction and sudden cardiac death. *Circulation* 2001 ;104 :876-80.
  45. Murata M, Matsubara Y, Kawano K, Zama T, Aoki N, Yoshino H, Watanabe G, Ishikawa K, Ikeda Y. Coronary artery disease and polymorphisms in a receptor mediating shear stress-dependent platelet activation. *Circulation* 1997 ;96 : 3281-6.
  46. Douglas H, Michaelides K, Gorog D, Durante-Mangoni E, Ahmed N, Davies G, Tuddenham E. Platelet membrane glycoprotein GP Ib? 5T/C Kozak sequence polymorphism as an independent risk factor for the occurrence of coronary thrombosis. *Heart* 2002 ;87 :70-4.
  47. Gonzalez-Conjero R, Lozano ML, Rivera J, Corral J, Iniesta J, Moralada J, Vincente V. Polymorphisms of platelet membrane glycoprotein Ib? associated with arterial thrombotic disease. *Blood* 1998 ;8 :2771-6.
  48. Meisel C, Afshar-Khargan V, Cascorbi I, Laule M, Stangl V, Felix S, Baumann G, Lopez J, Roots I, Stangl K. Role of Kozak sequence polymorphism of platelet glycoprotein Ib? as a risk factor for coronary artery disease and catheter interventions. *J Am Coll Cardiol* 2001 ;38 :1023-7.
  49. Frank M, Reiner A, Schwartz S, Kumar P, Pearce R, Arbogast P, Longstreth W, Rosendaal F, Psaty B, Siscovick D. The Kozak sequence polymorphism of platelet glycoprotein Ib and risk of non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke in young women . *Blood* 2001 ;97 :875-9.
  50. Croft S, Hampton K, Daly M, Steeds R, Channer K, Samani N. Kozak sequence polymorphism in the platelet GPIb alpha gene is not associated with risk of myocardial infarction. *Blood* 2000 ;95 :2183-4.
  51. Croft S, Samani N, Teare M, Hampton K, Path M, Steeds R, Channer K, Daly M. Novel platelet membrane glycoprotein VI dimorphism is a risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 2001 ;104 :1459-63.

## **TENDÊNCIA DO RISCO DE MORTE POR DOENÇAS CIRCULATÓRIAS, CEREBROVASCULARES E ISQUÊMICAS DO CORAÇÃO NO BRASIL DE 1979 A 1998**

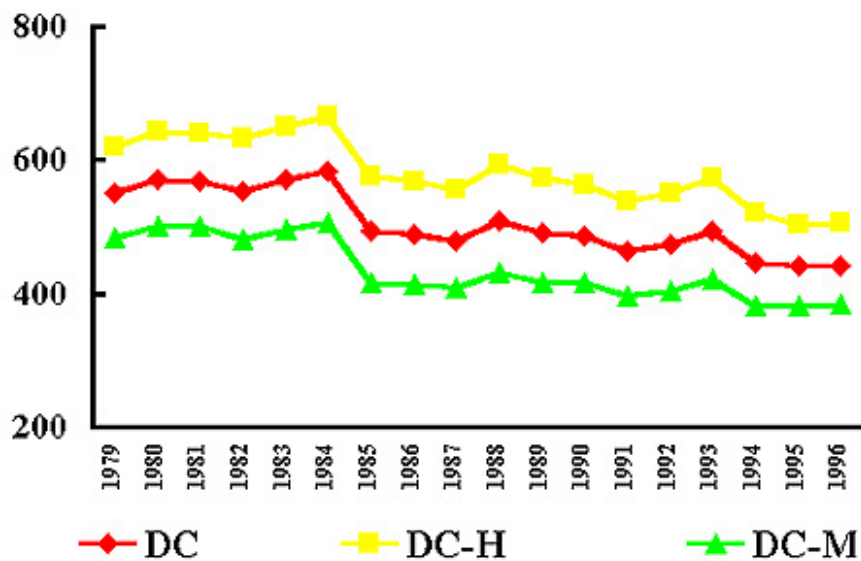


**Columnista Experto de SIIC  
Dr. Antonio de Padua Mansur**

Diretor da Unidade Clínica de Emergência do Instituto do Coração - HCFMUSP e Professor Colaborador da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Campo de especialização : Cardiologia Clínica

### **1 – Brasil**

As doenças circulatórias (DC) são as principais causas de morte no Brasil e, a partir de 1984, vem sendo observada uma redução progressiva da mortalidade. Este trabalho descreve a tendência da mortalidade no Brasil por DC, de 1979 a 1996, nos homens e mulheres para as faixas etárias de  $\geq 30$  anos. As contagens de população e mortalidade foram obtidas, respectivamente, da Fundação IBGE e do Sistema de Informações sobre Mortalidade do DATASUS do Ministério da Saúde. As DC, isquêmicas do coração (DIC) e cerebrovasculares (DCbV) foram as principais causas de morte no Brasil, nos homens e mulheres, para cada grupo etário analisado. O coeficiente padronizado de 1979 a 1996 para as DC nos homens com idade  $\geq 30$  anos foi de 620 para 506 mortes/100.000 habitantes; nas mulheres, foi de 483 para 383 mortes/ 100.000 habitantes. Nos homens, o coeficiente padronizado médio para o período foi de 586,25 mortes/100.000 habitantes, de tendência decrescente e significativa e declínio de 8,25 mortes/ano ( $p < 0.001$ ). Nas mulheres, o coeficiente padronizado médio para o período foi de 439,58 mortes/100.000 habitantes, de tendência decrescente e significativa e declínio de 7,53 mortes/ano ( $p < 0.001$ ). Para as DIC, o coeficiente padronizado de 1979 a 1996 nos homens com idade  $\geq 30$  anos foi de 194 para 164 mortes/100.000 habitantes; nas mulheres, foi de 119 para 105 mortes/100.000 habitantes. Nos homens, o coeficiente padronizado médio para o período foi de 187,78 mortes/100.000 habitantes, de tendência decrescente e significativa e declínio de 2,94 mortes/ano ( $p < 0.001$ ). Nas mulheres, o coeficiente padronizado médio para o período foi de 115,83 mortes/100.000 habitantes, de tendência decrescente e significativa e declínio de 1,67 mortes/ano ( $p < 0.001$ ). Para as DCbV, o coeficiente padronizado de 1979 a 1996 nos homens com idade  $\geq 30$  anos foi de 200 para 164 mortes/100.000 habitantes; nas mulheres, foi de 168 para 130 mortes/100.000 habitantes. Nos homens, o coeficiente padronizado médio para o período foi de 195,1 mortes/100.000 habitantes, de tendência decrescente e significativa e declínio de 2,5 mortes/ano ( $p < 0.001$ ). Nas mulheres, o coeficiente padronizado médio para o período foi de 115,48 mortes/100.000 habitantes, de tendência decrescente e significativa e declínio de 2,78 mortes/ ano ( $p < 0.001$ ). O risco de morte por DCbV e DIC foi sempre maior nos homens para qualquer grupo etário ( $p < 0.001$ ). As DC foram a principal causa de morte nas mulheres. <sup>1</sup> A análise multivariada demonstrou que as DCbV foram as principais causas de morte na população brasileira, exceto para os homens nas faixas etárias mais jovens, quando predominaram as DIC. Apesar de as DC terem sido as principais causas de mortalidade nos homens e mulheres da população brasileira, com maior participação das DCbV na mortalidade por DC, vem sendo observada tendência decrescente do risco de morte (Figura 1). Porém, os indivíduos mais idosos foram os que mais se beneficiaram e mais significativa para os indivíduos acima de 70 anos.<sup>2</sup>



Ano	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987
DC	550,0	570,8	568,4	554,5	571,6	583,3	493,0	488,6	479,7
DC-H	619,6	642,7	640,2	632,5	650,9	665,7	576,0	569,5	556,5
DC-M	483,4	502,1	500,2	481,2	497,0	506,1	417,7	415,0	409,8

Ano	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
DC	508,4	490,7	485,9	463,9	474,3	493,4	447,5	441,1	442,0
DC-H	592,7	572,7	563,8	539,0	551,9	573,0	520,6	505,0	506,2
DC-M	432,4	416,5	415,9	395,9	404,0	421,6	381,2	381,6	383,2

DC = Doença Circulatória; H = homens; M = mulheres.

**Figura 1.** Tendência da mortalidade por 100.000 por doenças circulatórias nos homens e mulheres da população brasileira, de 1979 a 1996.

## 2 – Regiões do Brasil

### • Tendência das doenças circulatórias (DC)

Os coeficientes e as percentagem de variações da mortalidade para as DC encontram-se na Tabela 1.

#### [Tabela 1](#)

Observou-se uma tendência de queda das DC nas regiões Sudeste, Sul e Norte, para todas as faixas etárias, para ambos os sexos, no período de 1979 a 1996. Nas regiões Nordeste e Centro-Oeste, a tendência foi de aumento do risco de morte, para todas as faixas etárias analisadas, com exceção da faixa etária de 30-39 anos. Observou-se, também, redução no risco de morte na região Centro-Oeste, para o sexo feminino, nas faixas etárias de 40 a 49 anos e acima de 70 anos. O risco de morte por DC, no início da série, em 1979, mostrou-se maior nas regiões Sudeste e Sul, em todas as faixas etárias e sexo. Ao final da série, em 1996, o risco na região Centro-Oeste ultrapassou a região Sul, nas faixas etárias de 30 a 49 anos, em ambos os sexos. Para a região Nordeste, observou-se um risco menor que as demais regiões. Porém, este risco mostrou-se crescente, aumentando 5% entre mulheres na faixa etária 40-49 anos e 11% na faixa 50-59 anos. Entre os homens o risco cresceu 7% na faixa etária 40-49 anos e 12% entre 50-59 anos. A região Norte, em geral, mostrou o segundo menor risco de morte e a queda da mortalidade foi maior nos homens do que nas mulheres para as faixas etárias de 40 a 60 anos.

- **Tendência das Doenças Isquêmicas do Coração (DIC)**

Os coeficientes e as percentagem de variações da mortalidade para as DIC encontram-se na Tabela 2.

[Tabela 2.](#)

As DIC mostraram uma tendência de queda nas regiões Sul, Sudeste e Norte, em todas as faixas etárias, para ambos os sexos, no período de 1979 a 1996. Nas regiões Centro-Oeste e Nordeste observou-se aumento das DIC no período, tanto para homens quanto para mulheres. O risco de morte na região Centro-Oeste foi maior do que no Nordeste, mas, desde o início do período de observação, a variação percentual do risco de morte foi sempre maior no Nordeste do que no Centro-Oeste. Observou o maior risco de morte na região Sudeste para todas as faixas etárias, em ambos os sexos, para o período analisado. A região Sul ficou em segundo lugar no risco de morte exceto no ano de 1996 nas faixas etárias acima de 60 anos. Em ambas regiões, observou-se redução na tendência do risco de morte sendo mais acentuada na região Sudeste.

- **Tendência da Doença Cerebrovascular (DCbV)**

Os coeficientes e as percentagem de variações da mortalidade para as DCbV encontram-se na Tabela 2. As DCbV mostraram uma tendência de queda nas regiões Sul, Sudeste e Norte, em todas as faixas etárias, para ambos os sexos, no período de 1979 a 1996. Observou-se, nas regiões Centro-Oeste e Nordeste, um aumento das DCbV no período, em ambos os sexos. Exceção no Centro-Oeste para as faixas etárias de 30 a 39 anos em ambos os sexos e na de  $\geq 70$  anos nas mulheres, e na região Nordeste para as mulheres das faixas etárias de 30 a 39 anos e na de  $\geq 70$  anos. O risco de morte na região Centro-Oeste foi maior do que no Nordeste, mas a variação percentual do risco de morte teve grandes diferenças em relação à faixa etária e sexo. Nas faixas etárias entre 40 a 69 anos, a tendência do risco de morte aumentou sendo semelhante em ambos os sexos nas faixas etárias de 40 a 69 anos e maior nos homens na faixa etária de 50 a 59 anos. Observou-se o maior risco de morte na região Sudeste para todas as faixas etárias, em ambos os sexos, para o período analisado exceto na faixa etária de  $\geq 70$ . A região Sul ficou em segundo lugar exceto no ano de 1996 nas faixas etárias acima de 60 anos e em todos os anos na faixa etária de  $\geq 70$ . Em ambas regiões, observou-se, em geral, redução na tendência do risco de morte sendo mais acentuada na região Sudeste.

### 3 – Estados do Brasil

RS, SC e PR (região Sul): uma tendência de queda das DC, DIC e DCbV, para todas as faixas etárias, para ambos os sexos, no período de 1980 a 1998. A maior redução por DC ocorreu no RS, para todas as faixas etárias e em ambos os sexos. A redução das DIC e DCbV foi semelhante para os três estados. ES, MG, RJ e SP (região Sudeste): uma tendência de queda das DC, DIC e DCbV sendo mais acentuada nos estados de MG, RJ e SP. A redução da mortalidade foi muito próxima nos estados de MG e SP. No ES, observou-se um redução gradativa da queda do risco de morte por DC sendo de apenas -8% e 0%, respectivamente, nos homens e mulheres para a faixa etária de  $\geq 70$  anos. Em relação as DIC e DCbV, o RJ foi o estado com melhores resultados. GO e MT (região Centro-Oeste): em geral, uma tendência de aumento das DC, DIC e DCbV em GO e MT; exceções: a) redução das DC em GO nos homens e mulheres entre 30 a 39 anos e mulheres entre 50 a 59 anos; redução das DIC e DCbV em ambos os sexo na faixa etária entre 30 a 39 anos; b) redução das DC em MT nos homens nas faixas etárias entre 30 a 49 anos. BA e PE (região Nordeste): a) discreto aumento do risco de morte por DC na Bahia nas faixas etárias de 50 a 59 anos nos homens e em ambos os sexo nas faixas etárias subsequentes. Aumento da mortalidade por DIC e DCbV na BA para todas as faixas etárias e em ambos os sexos exceto na faixa etária dos 30 a 39 anos; b) aumento do risco de morte por DC, DIC e DCbV para todas as faixas etárias em ambos os sexos exceto para as DC nas mulheres na faixa etária de 30 a 39 anos. AM e PA (região Norte): redução da mortalidade por DC, DIC e DCbV no AM e das DC e DCbV no Pará. Aumento da mortalidade por DIC no Pará nas faixas etárias acima de 40

### 4 – Capitais do Brasil

<sup>4</sup> Os coeficientes e as percentagem de variações da mortalidade para as DC, DIC e DCbV encontram-se na Tabela 3 e 4.

[Tabela 3.](#)

[Tabela 4.](#)

Observou-se: 1) Porto Alegre e Curitiba (região Sul): uma tendência de queda das DC, DIC e DCbV, para todas as faixas etárias, para ambos os sexos, no período de 1980 a 1998. A maior redução ocorreu para as DCbV, para todas as faixas etárias e em ambos os sexos porém mais intensa nos homens da cidade de Porto Alegre. 2) Rio de Janeiro e São Paulo (região Sudeste): uma tendência de queda das DC sendo mais acentuada na cidade do Rio de Janeiro. Em São Paulo, as DIC tiveram discreto aumento em ambos os sexos na faixa etária de 30 a 39 anos e nas mulheres nas faixas etária de 40 a 59 anos. Nas demais faixas etárias observou-se discreta redução no risco de morte exceto na de  $\geq 70$  anos onde a redução foi maior e de 32% e 23%, respectivamente, nos homens e mulheres. De forma diferente, observou-se redução acentuada do risco de morte por DCbV. No Rio de Janeiro, a redução no risco de morte por DIC e DCbV foi importante para todas as faixas etárias e em ambos os sexos. 3) Brasília, Cuiabá e Goiânia (região Centro-Oeste): uma tendência de queda das DC em Cuiabá e Goiânia para todas as faixas etárias e em ambos os sexos. Em Brasília, observou-se, nos homens e mulheres, discreta redução e estabilização das DC, respectivamente, nas faixas etárias de 30 a 59 anos e  $\geq 70$  anos e discreto aumento na de 60 a 69 anos. Porém, observou-se em ambos os sexos aumento significativo no risco de morte por DIC e DCbV em praticamente para todas as faixas etárias exceto nos homens com  $\geq 70$  anos para as DIC e na de 30 a 39 anos para as DCbV nos homens e mulheres. A cidade de Brasília foi responsável pelo maior aumento do risco de morte por DCbV de 78% e 97%, respectivamente, nos homens e mulheres na faixa etária de 50 a 59 anos e, também, pela maior diminuição do risco de morte por DIC nos homens com  $\geq 70$  anos. Em Cuiabá, observou-se, nos homens e mulheres, importante redução do risco de morte por DC, DIC e DCbV, exceto discreto aumento nas DIC nas mulheres com mais de 60 anos e aumento acentuado nas DCbV nos homens e mulheres com mais de 50 anos. A cidade de Cuiabá foi responsável pela maior diminuição do risco de morte por DIC de -82% nas mulheres na faixa etária de 30 a 39 anos. Em Goiânia, observou-se importante redução do risco de morte por DC e DCbV para todas as faixas etárias e em ambos os sexos. Porém, discreto aumento das DIC nos homens entre 30 e 49 anos e nas mulheres entre 50 a 69 anos. Aumento maior foi observado nas mulheres entre 30 a 49 anos e  $\geq 70$  anos. A cidade de Goiânia foi responsável pela maior redução do risco de morte por DCbV de -72% e -73%, respectivamente, nos homens e mulheres na faixa etária de 30 a 39 anos. 4) Recife e Salvador (região Nordeste): uma tendência de queda das DC em Recife e Salvador para todas as faixas etárias e em ambos os sexos. Porém, em Recife, observou-se um significativo aumento do risco de morte por DIC principalmente nas faixas etárias mais jovens (30 a 49 anos) decrescendo progressivamente até redução discreta (-4%) nos homens com  $\geq 70$  anos. Observou-se redução significativa no risco de morte por DCbV para todas as faixas etárias em ambos os sexos. A cidade de Recife foi responsável pelo maior aumento do risco de morte por DIC de 85% e 108%, respectivamente, nos homens e mulheres na faixa etária de 40 a 49 anos. Em Salvador, observou-se redução significativa do risco de morte por DIC exceto nos homens e mulheres na faixa etária de 60 a 69 anos. Aumento das DCbV nas mulheres com  $\geq 50$  anos e, ao contrário, redução significativa nos homens para todas as faixas etárias. 5) Belém e Manaus (região Norte): uma tendência de queda das DC, DIC e DCbV em Belém e Manaus para todas as faixas etárias e em ambos os sexos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mansur AP, Souza MFM, Favarato D, Avakian SD, César LAM, Aldrigui JM, Ramires JAF. Stroke and ischemic heart disease mortality trends in Brazil from 1979 to 1996. *Neuroepidemiology* 2003;22:179-83.
2. Mansur AP, Favarato D, Souza MFM, Avakian SD, Aldrighi JM, César LAM, Ramires JAF. Tendência da Mortalidade por Doenças Circulatórias no Brasil de 1979 a 1996. *Arq Bras Cardiol* 2001;76:497-503.
3. Souza MFM, Timerman A, Serrano CV Jr, Santos RD, Mansur AP. Tendências do Risco de Morte por Doenças Circulatórias nas Cinco Regiões do Brasil no Período de 1979 a 1996. *Arq Bras Cardiol* 2001;77:562-8.
4. Mansur AP, Souza MFM, Timerman A, Ramires JAF. Tendência do risco de morte por doenças circulatórias, cerebrovasculares e isquêmicas do coração em 11 capitais do Brasil de 1980 a 1998. *Arq Bras Cardiol* 2002;79:269-76.