

Severidad de la Lesión Angiográfica Coronaria y Polimorfismo de la APOE en los Síndromes Coronarios Agudos

Arlisa Monteiro de Castro Dias, Amália Faria dos Reis, Claudia Guerra Murad Saud, Maria das Graças Leitão Chilingue, Rafaela Ferreira Leite, Rosemary Nunes Cardoso Abdalah, Mariana Ferreira Figueiredo, Georgina Severo Ribeiro, Carlos Augusto Cardozo de Faria

Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP) - Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ - Brasil

Resumen

Fundamento: Hay evidencias de asociación entre el polimorfismo de la apolipoproteína E (APOE) y la enfermedad coronaria, sin embargo hay controversias.

Objetivo: Evaluar la asociación entre el número de vasos coronarios afectados por obstrucción significativa definida por angiografía, el polimorfismo de la APOE y las variables clínicas.

Métodos: Estudio transversal multicéntrico que implicó a 207 pacientes (138 varones) con síndrome coronario agudo (SCA) en la ciudad de Niterói (RJ - Brasil), los que realizaron angiografía coronaria, y determinación del genotipo para el polimorfismo APOE *2*3*4 mediante el método de *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP).

Resultados: La frecuencia de los alelos APOE *2 fue del 6,8%, *3 fue del 82,5%, y *4 fue del 10,7%. En cuanto al número de vasos lesionados, el 27% de los pacientes presentaban obstrucción uniarterial, el 33,8%, biarterial, y el 39,1%, triarterial o de tronco de la coronaria izquierda. El grado de lesión multivascular no se relacionó con la presencia del alelo *4 ($p = 0,78$), sino con la edad ≥ 55 años ($p = 0,025$), el ex tabaquismo ($p = 0,004$) y la dislipidemia ($p = 0,05$) en el análisis multivariado y con la enfermedad arterial coronaria previa ($p = 0,05$), la diabetes ($p = 0,038$) y el síndrome metabólico ($p = 0,021$) en el análisis univariado. La prevalencia de dislipidemia, diabetes e hipertensión arterial sistémica (HAS) fue elevada con relación a estudios semejantes, con aumento progresivo de la prevalencia de HAS ($p = 0,59$) y de diabetes ($p = 0,06$), según el número de vasos lesionados.

Conclusión: El polimorfismo de la APOE no se asoció al número de vasos coronarios con obstrucción significativa en cualquier grupo de edad. Por otro lado, la edad ≥ 55 años, el ex tabaquismo y la dislipidemia se asociaron a la lesión multivascular. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(3) : 217-226)

Palabras clave: Apolipoproteína E2, síndrome coronario agudo, polimorfismo genético, angiografía coronaria.

Introducción

La apolipoproteína E (APOE), proteína plasmática que compone la estructura de diversas lipoproteínas (quilomicrón, colesterol-VLDL, colesterol-IDL y colesterol-HDL), actúa como factor de conexión con los receptores celulares. Además de ello, presenta un reconocido rol en el transporte del colesterol y de otros lípidos de los tejidos periféricos para el hígado, a fin de que puedan ser metabolizados¹.

Las isoformas más estudiadas son las tres que se describen primeramente, a continuación: apolipoproteínas E2, E3 y E4, codificadas por los alelos (epsilon 2, 3 y 4). Se estima la frecuencia de los alelos *2, *3 y *4 en cerca de un 11%, un 72% y un 17% en la población en general, respectivamente¹.

El alelo *4 está siendo encontrado con mayor prevalencia en las poblaciones africanas² y viene siendo asociado a mayores niveles plasmáticos del colesterol total y colesterol-LDL y menores niveles séricos de la APOE¹. Debido a esas influencias, se está estudiando este alelo como un posible factor de riesgo para la enfermedad coronaria³.

Pese a las diferencias étnicas de las poblaciones estudiadas, Wilson et al³ y Song et al⁴ encontraron, en sus metaanálisis, un incremento del riesgo de la enfermedad arterial coronaria (EAC) significativa ante la presencia del alelo *4. Sin embargo, cuando se estudia a determinadas poblaciones separadamente, como evidenciado en los estudios de Kolovou et al^{5,6} en Grecia y el de Muros y Ferrer⁷ en España, la asociación entre la presencia del alelo *4 y la EAC puede ser negativa. Recientemente, un importante estudio publicado por Morgan et al⁸ evaluó 84 polimorfismos genéticos en el infarto agudo de miocardio (IAM) y no relató asociación significativa con el polimorfismo de la APOE.

Dos estudios brasileños^{9,10} no encontraron asociación entre

Correspondencia: Arlisa Monteiro de Castro Dias •

Praça da República 111, Centro - 22220-350 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil
E-mail: arlisa@predialnet.com.br

Artículo recibido el 27/04/08; revisado recibido el 10/08/08; aceptado el 09/09/08.

la presencia del alelo *4 y la EAC, sin embargo Salazar et al¹¹ observaron la asociación del alelo *4 con la EAC en mujeres jóvenes. Esos estudios de caso-control se llevaron a cabo en el Estado de São Paulo. Hasta el inicio de nuestro estudio, no hemos encontrado publicaciones que hubieran evaluado los polimorfismos genéticos y el síndrome coronario agudo (SCA) en el Estado de Río de Janeiro (RJ). Como en nuestro país es grande el grado de mestizaje, y hay heterogeneidad entre las regiones geográficas, es importante que se lleven a cabo trabajos en diferentes estados, para la comparación de los resultados.

Optamos por estudiar ese tema en el municipio de Niterói, por haber sido el único en el estado de Río de Janeiro en el que la tasa de mortalidad por enfermedad coronaria isquémica se halló mayor que la por enfermedad cerebrovascular, en el período del 1980 al 2000¹², así como a causa del hecho de las enfermedades del aparato circulatorio haber sido la principal causa de muerte y de internación en Niterói en los últimos diez años¹³.

Con el objetivo de evaluar la existencia de asociación entre ese polimorfismo de la APOE, las variables clínicas y el número de vasos coronarios con obstrucción significativa definida por angiografía coronaria, se seleccionaron a todos los pacientes que habían realizado angiografía coronaria durante internación por SCA en el municipio de Niterói y que eran provenientes de un estudio de cohorte prospectiva realizado en asociación entre la Universidad Federal Fluminense (UFF) y la Universidad Federal de Río de Janeiro (UFRJ)¹³. Uno de los objetivos de ese estudio de cohorte, cuya metodología y cuyos aspectos epidemiológicos fueron publicados por Reis et al¹³, fue estudiar la asociación entre los polimorfismos de la apolipoproteína E, la enzima convertidora de la angiotensina y del angiotensinógeno, con los desenlaces clínicos y laboratoriales predefinidos en pacientes con SCA, teniendo en cuenta el pequeño número de publicaciones brasileñas que hubieran abordado esos aspectos hasta entonces. Ese grupo de investigación se ha dedicado desde hace 2003 al estudio de aspectos epidemiológicos y genéticos del síndrome coronario agudo en municipios del estado del Río de Janeiro, dentro de las líneas de investigaciones del postgrado en ciencias cardiovasculares de la UFF. Los resultados de los demás análisis realizados con esa población del estudio de cohorte serán demostrados en publicaciones posteriores, por no formar parte del objetivo del presente trabajo.

Métodos

Participaron en el estudio de cohorte prospectiva tres hospitales públicos y dos particulares del municipio de Niterói. Se incluyeron a pacientes entre junio de 2004 y junio de 2005. El Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la UFF y la Comisión Nacional de Ética en Investigación aprobaron este estudio en el 2003. Todos los pacientes firmaron el formulario de consentimiento informado. Se incluyeron a varones y mujeres con edad \geq 20 años, internados consecutivamente con el diagnóstico de SCA: infarto agudo de miocardio con o sin supradesnivel del segmento ST o angina inestable¹³. El presente trabajo fue un estudio transversal que seleccionó a los 234 pacientes del

estudio prospectivo original, los que realizaron angiografía coronaria durante la internación. De éstos, 207 presentaron como mínimo una arteria coronaria con obstrucción significativa (\geq 70%), los que se seleccionaron para el análisis estadístico del presente trabajo.

Las muestras de sangre extraídas se enviaron para el Laboratorio de PCR y Biología Molecular del Servicio de Patología Clínica del Hospital Universitario Antônio Pedro (UFF) para los análisis laboratoriales y la identificación del polimorfismo genético de la APOE.

Las muestras se recolectaron en tubos, conteniendo EDTA para el aislamiento del DNA genómico, el que se llevó a cabo a través de precipitación salina¹⁴. Tras la extracción, la integridad de las muestras se analizó por electroforesis submarina (sistema de electroforesis BIO RAD) en gel de agarosa al 0,8% en tampón TBE 1X (Tris-HCl 90 Mm, ácido bórico 90 mM y EDTA 2 mM), corado con bromuro de etidio y almacenamiento 4°C para posterior análisis de los polimorfismos. Las muestras de DNA se sometieron a la reacción de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) y se las evaluaron por electroforesis en gel de agarosa al 2%.

La determinación de los genotipos de la APOE se realizó mediante el método de polimorfismo de tamaño de fragmento tratado con enzima de restricción (*Restriction Fragment Length Polymorphism* - RFLP)¹⁵.

El amplicón de 220 pb obtenido en la reacción de PCR se trató con una unidad de enzima de restricción *HhaI*, siguiendo el protocolo del fabricante, produciendo fragmentos de DNA de diferentes tamaños y posibilitando la identificación de los genotipos.

Tras la digestión, de las muestras se evaluaron en gel de policrilamida el 10%, en sistema vertical de electroforesis *Hoefer SE 400* de *Amersham Biosciences*. Se utilizó como indicador de tamaño un marcador de 25 parejas de bases (pb), aplicado juntamente con las muestras, para auxiliar la visualización de los fragmentos de 91, 83, 72, 48, 38 y 34 pb. La identificación de los genotipos de la APOE estaba basada en lo perfil que sigue a continuación: E2E2 - fragmentos de 91, 83 y 38 pb; E3E3 - 91, 48, 38 y 34 pb; E4E4 - 72, 48, 38 y 34 pb; E2E3 - 91, 83, 48, 38 y 34 pb ; E2E4 - 91, 83, 72, 48 y 38 pb; E3E4 - 91, 72, 48, 38 y 34 pb.

Los laudos de las angiografías coronarias realizadas en el estudio se discutieron con los hemodinamistas y cardiólogos de los equipos responsables de las unidades de internación, los que desconocían el resultado del análisis genético. Como el número de pacientes que realizaron angiografía coronaria y presentaron obstrucción coronaria $<$ que el 70% o que presentaron examen normal fue pequeño (11,5%), y como no se los podrían reunir en un mismo grupo, optamos por no incluirlos en el análisis estadístico.

Se consideró como lesión significativa la obstrucción arterial \geq 70%, cuantificada o estimada por angiografía¹⁶, y la enfermedad multivascular estenosis \geq 70% en dos o más sistemas coronarios¹⁷ o la lesión de tronco de la coronaria izquierda \geq 50%.

Consideramos como un vaso cada uno de los sistemas¹⁸: (1) El sistema de la descendente anterior (DA y ramas); (2) El sistema de la circunfleja (CX y ramas); y (3) El sistema

de la coronaria derecha (CD y ramas). Se consideró como uniarterial caso solamente uno de los sistemas anteriores fuera afectado con lesiones $\geq 70\%$; biarterial se fueran dos de los sistemas anteriores, y triarterial si hubiera lesiones $\geq 70\%$ en los tres sistemas.

Como la lesión de tronco y la lesión trivascular son factores de riesgo independientes para eventos adversos intrahospitalarios¹⁶, se evaluaron a esos dos grupos conjuntamente en algunos análisis estadísticos.

El diagnóstico del síndrome metabólico fue definido mediante los criterios de la Organización Mundial de Salud, que permite utilizar el índice de masa corporal (IMC) para la evaluación de la obesidad¹⁹.

Los criterios para el diagnóstico de dislipidemia fueron: (a) Dislipidemia (1) colesterol ≥ 200 ó LDL ≥ 130 ó TG ≥ 150 mg/dl ó historia de dislipidemia previa (valores superiores de la normalidad en perfil lipídico) asociada al uso de hipolipemiente previo; (b) Dislipidemia (2) HDL < 40 ó TG ≥ 150 ó LDL ≥ 130 ó colesterol ≥ 200 mg/dl ó uso de hipolipemiente previo.

Los criterios para el diagnóstico de SCA y la definición de insuficiencia ventricular izquierda tuvieron como base las Directrices y los Consensos Europeos y Americanos (ACC/AHA), libros y textos de cardiología y artículos científicos, habiendo sido detallados en artículo previamente publicado¹³.

Análisis estadístico

El criterio de determinación de significancia adoptado fue del 5%, y el análisis se procesó por el software SAS®, versión 6.

El análisis de la asociación entre las variables cualitativas y el grado de vasos lesionados se realizó mediante las pruebas χ^2 y χ^2 ajustado. La prueba de comparaciones múltiples de Turkey se aplicó para identificar cuales grados de lesiones coronarias diferían entre sí, en el nivel del 5%.

El análisis de la asociación entre el grado de vasos lesionados y la presencia del alelo *4 en la muestra general y en el grupo de edad inferior a los 65 años se realizó mediante la prueba χ^2 y la prueba exacta de Fisher. Para el análisis estadístico de la correlación entre la obstrucción coronaria y la presencia de síndrome metabólico, se realizó la prueba χ^2 .

Los análisis de regresión logística se llevaron a cabo para identificar las variables independientes, incluyendo el polimorfismo de la APOE, las que influenciaron, simultáneamente, el grado de vasos obstruidos según la angiografía coronaria. Las variables seleccionadas fueron las que siguen: presencia del alelo *4; edad ≥ 55 años; edad ≥ 60 años; sexo masculino; IMC (Kg/m²); historia de EAC previa; historia de EAC en parientes de primer grado; tabaquismo; diagnóstico de diabetes melito; tipo de SCA; diagnóstico de dislipidemia (1) e insuficiencia ventricular izquierda (IVE) durante internación hospitalaria. El proceso de selección de los factores fue el *stepwise*, en el nivel del 5% y el 10%. Pese a la edad, el modelo se probó con edad ≥ 55 años y después con edad ≥ 60 años, para examinar cual de ellas tenía mejor poder explicativo en asociación con las demás variables.

Resultados

La prevalencia de las variables estudiadas en los 207 pacientes, según el sexo, está en la Tabla 1.

La distribución de las frecuencias genotípicas del polimorfismo de la APOE en la muestra (Tabla 2) estaba en equilibrio de *Hardy-Weinberg*. Para el análisis estadístico, los genotipos se agruparon en tres grupos: E2E2, E2E3 (alelo *2 presente), E3E3 (alelo *3 presente), E2E4, E3E4 y E4E4 (alelo *4 presente). Los no portadores del alelo *4 representan el sumatorio de los dos primeros grupos.

El polimorfismo de la APOE (Tabla 3) no se asoció estadísticamente al grado de vasos lesionados ($p = 0,80$), ni siquiera cuando el alelo *4 y el alelo *2 se evaluaron separadamente ($p = 0,78$ y $p = 0,52$, respectivamente).

Se observó la asociación significativa entre la edad ≥ 55 años y el grado de vasos lesionados ($p = 0,045$). La proporción de pacientes con edad ≥ 55 años en el grado uniarterial (64,3%) fue significativamente menor que en los grados biarterial (81%) y triarterial + tronco (80%).

Hubo asociación significativa entre el tabaquismo y el grado de vasos lesionados ($p = 0,023$). La proporción de pacientes ex tabaquistas en los grados triarterial + tronco (50,6%) y biarterial (45,7%) fue significativamente mayor que en el grado uniarterial (28,6%).

El grupo de pacientes con grado triarterial + tronco (55,6%) presentó proporción de IVE en la internación significativamente mayor que el grado uniarterial (35,7%) con $p = 0,043$.

El diagnóstico de diabetes melito aumentó progresivamente cuando correlacionado al grado de vasos lesionados, el 31% en el uniarterial, el 43% en el biarterial y el 51,9% en el triarterial + tronco ($p = 0,06$). El diagnóstico de hipertensión arterial (HAS) siguió un estándar semejante: el 78% en el uniarterial, el 84,3% en el biarterial y el 92,6% en el triarterial + tronco ($p = 0,059$).

Los diagnósticos de dislipidemia (1) y (2), aumento del colesterol total, colesterol-HDL bajo y aumento de triglicéridos no presentaron asociación significativa con el número de vasos lesionados.

El síndrome metabólico presentó asociación significativa con el grado de vasos lesionados, y fue más prevalente en el grupo triarterial + tronco que en el uniarterial ($p = 0,012$).

Se realizó un nuevo análisis con el objetivo de comparar los grupos uniarterial y multivascular (biarterial + triarterial + tronco) y verificar si eran estadísticamente diferentes bajo el punto de vista de las variables analizadas (Tabla 4).

Cuando la clasificación se realizó con dos grados de severidad de la obstrucción coronaria (Tabla 4), el grado multivascular presentó asociación significativa con las siguientes variables: edad ≥ 55 años ($p = 0,025$); presencia de EAC previa ($p = 0,05$); ex tabaquistas ($p = 0,004$); diabetes melito ($p = 0,038$) y dislipidemia (1) ($p = 0,05$). Sin embargo, el grado de vasos lesionados siguió no presentando asociación significativa con el polimorfismo de la APOE.

Diferentemente de lo observado en el análisis con tres grados de vasos lesionados (Tabla 3), en este análisis, no

Tabla 1 - Descripción de las variables cualitativas

Variables analizadas		Sexo masculino	Sexo femenino	Total
Edad	Total con información	138	69	207
	< 55 años%	39 (28,2)	10 (14,4)	49 (23,6)
	≥ 55 años%	99 (71,7)	59 (85,5)	158 (76,3)
DAC previa	Total con información	135	67	202
	Presente - n (%)	60 (44,4)	21 (31,3)	81 (40,0)
HF DAC 1º grado	Total con información	119	62	181
	Presente - n (%)	38 (31,9)	22 (35,4)	60 (33,1)
Diag. HAS	Total con información	138	69	207
	Presente - n (%)	117 (84,7)	61 (88,4)	178 (85,9)
IVE en la internación	Total con información	138	69	207
	Presente - n (%)	57 (41,3)	36 (52,1)	93 (44,9)
Diag. colesterol alto	Total con información	130	66	196
	Presente - n (%)	55 (42,3)	41 (62,1)	96 (48,9)
Diag. colesterol- HDL bajo	Total con información	125	66	191
	Presente - n (%)	93 (74,4)	37 (56,0)	130 (68,0)
Diag. TG alto	Total con información	130	66	196
	Presente - n (%)	68 (52,3)	34 (51,5)	102 (52,0)
Diag. Dislipidemia (1)	Total con información	126	63	189
	Presente - n (%)	77 (61,1)	46 (73,0)	123 (65,0)
Diag. Dislipidemia (2)	Total con información	127	66	193
	Presente - n (%)	116 (91,3)	55 (83,3)	171 (88,6)
Diag. DM	Total con información	133	65	198
	Presente - n (%)	58 (43,6)	28 (43,0)	86 (43,4)
Sind. metabólico	Total con información	129	63	192
	Presente - n (%)	57(44,2)	27(42,8)	84(43,7)
Tabaquismo	Total con información	138	69	207
	Tabaquismo actual - n (%)	41 (29,7)	12 (17,4)	53 (25,6)
	Ex-tabaquista - n (%)	67 (48,6)	22 (31,9)	89 (43,0)
	Nunca fumó - n (%)	30 (21,7)	35 (50,7)	65 (31,4)
Tipo de SCA	Total con información	138	69	207
	Angina inestable - n (%)	58 (42,0)	22 (31,9)	80 (38,6)
	IAM sin supra ST - n (%)	28 (20,3)	25 (36,2)	53 (25,6)
	IAM con supra ST - n (%)	52 (37,7)	22 (31,9)	74 (35,8)

SCA - síndrome coronario agudo; DM - Diabetes Mellito; EAC - enfermedad Arterial coronaria; HF - historia familiar; Diag. - diagnóstico; Sind. - síndrome; HAS - hipertensión arterial sistémica; TG - triglicéridos; IVE - insuficiencia ventricular izquierda. Los porcentajes se calcularon a partir del total de casos con información.

hubo asociación significativa entre los grados univascular y multivascular y la variable del síndrome metabólico ($p = 0,12$). El diagnóstico de HAS aumentó proporcionalmente al grado de severidad de la lesión angiográfica (univascular = 78,6% y multivascular = 88,7%), sin alcanzar, además, significancia estadística ($p = 0,061$).

De acuerdo con la Tabla 5, también cuando se analizó el subgrupo de pacientes con edad < 65 años, no se observó la asociación entre el grado de vasos lesionados y la presencia

del alelo *4, tanto en el caso de tres grados de severidad ($p = 0,80$) como en el caso de dos grados ($p = 0,66$).

Las Tablas 6 y 7 presentan los parámetros para las variables significativas seleccionadas por el método de regresión logística en el nivel del 5% y el 10%, respectivamente. Los parámetros son: coeficiente; error estándar; p valor y riesgo relativo (RR) con su respectivo intervalo de confianza (IC) del 95% para la ocurrencia de lesión multivascular.

Al analizar simultáneamente las variables, según la

Tabla 2 - Descripción de los genotipos de la apolipoproteína E observados en la muestra

Variable	Categoría	n	%
APOE	1(E2E2)	2	1,0
	2(E2E3)	22	10,6
	3(E2E4)	4	1,9
	4(E3E3)	145	70,0
	5(E3E4)	31	15,0
	6(E4E4)	3	1,4
E2E2/E2E3	1+2	24	11,6
E3E3	4	145	70,0
E2E4/E3E4/E4E4	3+5+6	38	18,4
*4	sí	38	18,4
	no	169	81,6

n = 207; n - número de pacientes.

regresión logística, se observó que el ex tabaquismo (RR 3,86) y el diagnóstico de dislipidemia (1) (RR 2,14) fueron significativos para explicar el grado multivascular en el nivel del 5% (Tabla 6). Los no fumadores también presentaron un riesgo significativamente mayor que los tabaquistas actuales (RR = 2,45). Las demás variables no presentaron contribución independiente para explicar el grado multivascular. Al analizar el nivel del 10% (Tabla 7), se observó que el ex tabaquismo (RR 3,37), el diagnóstico de dislipidemia (1) (RR 2,11) y la edad \geq 55 años (RR 1,96) fueron significativos para explicar el grado de lesión multivascular, mientras que el no tabaquismo tuvo valor de *p* limítrofe.

Discusión

En la población evaluada, hubo predominio del sexo masculino (66,7%); la edad promedio fue de 63 años; el tipo de SCA más frecuente fue el infarto agudo de miocardio (62%); el grado de lesión más prevalente fue el multivascular (72,9%); y el porcentaje de portadores de EAC previa fue del 40,1%. En un estudio brasileño conducido en São Paulo²⁰, en el que se evaluaron a 1.413 pacientes con angina inestable sometidos a la angioplastia coronaria, también se observó un predominio del sexo masculino (62%), con edad promedio de 61 años, aunque la frecuencia de lesiones multivascuales haya sido menor (42%). Otros autores en un estudio realizado en pacientes con IAM, en la ciudad de Niterói²¹, encontraron casi el mismo porcentaje del sexo masculino (66,8%) con proporción también menor de enfermedad multivascular (el 54,9% en varones, y el 63,3% en mujeres). En el presente estudio, los porcentajes del tipo de obstrucción coronaria no se distinguieron significativamente con relación al sexo (Tabla 4).

La alta prevalencia de lesión multivascular (72,9%) hallada en los pacientes que llevaron a cabo la angiocoronariografía en este trabajo, pone en evidencia la correcta indicación del examen. Por otro lado, el bajo porcentaje de pacientes con lesión univascular puede haber influenciado los resultados,

teniendo en cuenta que la influencia del polimorfismo de la APOE puede no haber sido evidenciada por la falta de un grupo representativo de pacientes con menor extensión de la enfermedad.

En el presente estudio, el 43,4% de los pacientes obedecieron a los criterios de diagnósticos de diabetes melito, y el 86%, de HAS. Esos hallazgos caracterizan a una población con prevalencia elevada de las enfermedades citadas, tomando en consideración otros estudios que implican a pacientes con EAC. Duarte et al²² observaron una prevalencia de HAS del 56% en pacientes con SCA que presentaron eventos adversos durante la internación y del 62% en pacientes sin eventos. En el estudio AFIRMAR²³, que evaluó factores de riesgo en la SCA en 1.279 pacientes brasileños, la prevalencia de HAS fue todavía menor (54,34%), así como la de diabetes (21,6%).

El diagnóstico de dislipidemia (2) presentó prevalencia del 88,6%, bien más elevada que la observada por Duarte et al²², también en estudio brasileño con criterio semejante (60,5%).

Con relación al tabaquismo actual, la prevalencia encontrada (31,5%) fue semejante al 34,1% del estudio de Peixoto et al²¹ e inferior al 41,5% descrita por Piegas et al²³.

En el 44,9% de la muestra total y el 47,6% de los pacientes con edad inferior a 65 años, se diagnosticó la presencia de síndrome metabólico. Esos resultados son poco superiores a los encontrados en otro trabajo brasileño relacionado a la SCA, en el que el 40% de los pacientes se clasificaron como portadores de síndrome metabólico²⁴.

En el análisis de regresión logística, observamos que las variables más significativas para explicar el grado multivascular fueron: (a) ex tabaquismo y dislipidemia (1) en el nivel de significancia del 5% y (b) ex tabaquismo, dislipidemia (1) y edad \geq 55 años en el nivel del 10%. El ex tabaquismo fue más significativo que el hábito actual de fumar, lo que quizá se pueda explicar tanto por el hecho de los ex tabaquistas ser más ancianos, y también, probablemente, por haber quitado de fumar debido al diagnóstico de EAC previa o de otras patologías que contraindicaron el hábito de fumar; como del hecho del tabaquista actual, por ser más joven, todavía no haber tenido tiempo de exposición suficiente a los factores de riesgo para desarrollar lesiones multivascuales.

En esa población estudiada, la prevalencia del alelo *4 (10,7%) se halló semejante a la prevalencia del alelo en poblaciones sanas, tales como la portuguesa - el 9%²⁵, la italiana; el 10%, la mexicana; el 10,2%²⁶, la española; el 9%², la población adulta mayor del Río Grande del Sur de descendencia italiana; el 11%²⁷, así como la de los pacientes portadores de EAC en São Paulo, el 9%¹⁰. Por otro lado, la frecuencia del alelo fue inferior a la observada en países del norte de la Europa, tal como Irlanda (22%)²⁸, y a la encontrada en la ciudad de Ouro Preto-MG (20%)²⁹, donde se halló una mayor contribución africana a la formación de la población.

No se encontró asociación entre la presencia del alelo *4 y mayor severidad angiográfica en el presente estudio. Esos hallazgos se distinguen de los encontrados por Lehtinen et al³⁰, Wang et al³¹ y Ye et al³², que también evaluaron el genotipo de la APOE en relación con el número de vasos con lesiones

Tabla 3 - Análisis de las variables según tres grados de vasos lesionados

Variables	categoría	Angiografía (lesión > 70%)						p valor
		Uniart. (1)		Biar. (2)		Triart. + TR (3)		
		n	%	n	%	n	%	
E2E2/E2E3	1 + 2	8	14,3	9	12,9	7	8,6	0,80
E3E3	4	37	66,1	50	71,4	58	71,6	
E2E4/E3E4/E4E4	3 + 5 + 6	11	19,6	11	15,7	16	19,8	
Edad	>= 55a	36	64,3	63	81,4	73	80,3	0,045
	< 55a	20	35,7	13	18,6	16	19,8	
Sexo	masc	37	66,1	47	67,1	54	66,7	0,99
	fem	19	33,9	23	32,9	27	33,3	
EAC previa	sí	16	29,1	31	45,6	34	43,0	0,14
	no	39	70,9	37	54,4	45	57,0	
HF EAC 1º grado	sí	18	36,0	19	30,7	23	33,3	0,83
	no	32	64,0	43	69,4	46	66,7	
Tabaquismo	actual	23	41,1	14	20,0	16	19,8	0,023
	ex-tab	16	28,6	32	45,7	41	50,6	
Síndrome metabólico	presente	18	34,60	23	36,50	43	44,20	0,021
	ausente	34	65,40	40	63,50	30	55,80	
Diag. DM	sí	17	31,5	28	43,1	41	51,9	0,066
	no	37	68,5	37	56,9	38	48,1	
IVE en la internación	sí	20	35,7	28	40,0	45	55,6	0,043
	no	36	64,3	42	60,0	36	44,4	
Diag. HAS	sí	44	78,6	59	84,3	75	92,6	0,059
	no	12	21,4	11	15,7	6	7,4	
Diag. Colesterol alto	sí	23	41,1	32	48,5	41	55,4	0,26
	no	33	58,9	34	51,5	33	44,6	
Diag. Colesterol-HDL bajo	sí	37	67,3	42	66,7	51	69,9	0,91
	no	18	32,7	21	33,3	22	30,1	
Diag. TG alto	sí	30	53,6	33	50,0	39	52,7	0,91
	no	26	46,4	33	50,0	35	47,3	
Diag. Dislipidemia (1)	sí	30	54,6	41	65,1	52	73,2	0,092
	no	25	45,5	22	34,9	19	26,8	
Diag. Dislipidemia (2)	sí	45	81,8	59	90,8	67	91,8	0,17
	no	10	18,2	6	9,2	6	8,2	
APOE *4	sí	11	19,6	11	15,7	16	19,8	0,78
	no	45	80,4	59	84,3	65	80,3	
APOE **2	1 + 2	8	14,2	9	12,8	7	8,6	0,52
	3+4 + 5 + 6	48	85,7	61	87,1	73	91,3	

Uniart - uniarterial, Biar - biarterial, Triart + TR - triarterial + tronco; DM - diabetes melito; EAC - enfermedad arterial coronaria; HF - historia familiar; Diag. - diagnóstico; HAS - hipertensión arterial sistémica; TG - triglicéridos; IVE - insuficiencia ventricular izquierda. Los porcentajes se calcularon a partir del total de casos con información.

significativas y observaron aumento del alelo *4 en los casos con lesiones multivasculares. Vale resaltar que Wang evaluó solamente individuos con edad inferior a 65 años.

Incluso cuando se analizó separadamente al subgrupo de individuos más jóvenes (≤ 65 años), la severidad de las lesiones coronarias no presentó asociación significativa con

Tabla 4 - Análisis de las variables según dos grados de vasos lesionados

Factor de riesgo	Categoría	Angiografía (lesión > 70%)				p valor
		multivascular		univascular		
		n	%	n	%	
E2E2/E2E3	1 + 2	16	10,6	8	14,3	
E3E3	4	108	71,5	37	66,1	0,69
E2E4/E3E4/E4E4	3 + 5 + 6	27	17,9	11	19,6	
APOE *4	sí	27	17,9	11	19,6	0,77
	no	124	82,1	45	80,4	
APOE *2	sí	16	10,5	8	14,2	0,42
	no	135	89,4	48	85,7	
Edad	≥55a	122	80,8	36	64,3	0,013
	< 55a	29	19,2	20	35,7	
Sexo	masc	101	66,9	37	66,1	0,91
	fem	50	33,1	19	33,9	
EAC previo	sí	65	44,2	16	29,1	0,050
	no	82	55,8	39	70,9	
HF EAC 1º grado	sí	42	32,1	18	36,0	0,61
	no	89	67,9	32	64,0	
Tabaquismo	no	48	31,8	17	30,4	0,004
	actual	30	19,9	23	41,1	
Diag. Dislipidemia (1)	ex tab.	73	48,3	16	28,6	0,050
	sí	93	69,4	30	54,6	
Diag. Dislipidemia (2)	no	41	30,6	25	45,5	0,061
	sí	126	91,3	45	81,8	
Diag. HAS	no	12	8,7	10	18,2	0,061
	sí	134	88,7	44	78,6	
Diag. Colesterol alto	no	17	11,3	12	21,4	0,16
	sí	73	52,1	23	41,1	
Diag. HDL bajo	no	67	47,9	33	58,9	0,88
	sí	93	68,4	37	67,3	
Diag. TG alto	no	43	31,6	18	32,7	0,78
	sí	72	51,4	30	53,6	
Diag. DM	no	69	47,9	17	31,5	0,038
	sí	75	52,1	37	68,5	
Síndrome metabólico	ausente	66	47,1	18	34,6	0,12
	presente	74	52,9	34	65,4	

DM - diabetes melito; EAC - enfermedad arterial coronaria; HF - historia familiar; Diag - diagnóstico; HAS - hipertensión arterial sistémica; TG - triglicéridos. Los porcentajes se calcularon a partir del total de casos con información.

la presencia del alelo *4. El estudio de Salazar et al¹¹ en São Paulo encontró resultados diferentes, sin embargo, la población era más joven, con edad promedio que rondaba unos 48 años y era conformada solamente por mujeres. En nuestra muestra, solamente seis (2,8%) de las mujeres con

edad inferior a 65 años eran portadoras del alelo *4. Así no fue posible establecer comparaciones.

El resultado de nuestro estudio, con relación al hecho del polimorfismo de la APOE no haber sido considerado factor de riesgo independiente para la severidad de las lesiones

Tabla 5 - Análisis de la relación entre el alelo *4 y la lesión angiográfica en pacientes con edad inferior a 65 años

Lesión angiográfica	Categoría	APOE **4				p valor
		Presente		Ausente		
		n	%	n	%	
Obstrucción > 70%	uniarterial	7	35,0	28	30,1	0,80
	biarterial	6	30,0	35	37,6	
	triarterial + tronco	7	35,0	30	32,3	
Obstrucción > 70%	multivascular	13	65,0	65	69,9	0,66
	univascular	7	35,0	28	30,1	

Tabla 6 - Resultado de las variables significativas en el nivel del 5% para el grado multivascular por la regresión logística

Variable significativa	Coficiente	Error estándar	p valor	RR	IC del 95%	
1) Tabaquismo actual	referencia		0,004			
Ex tabaquista	1,350	0,411	0,001	3,86	1,72	8,63
No fumador	0,897	0,433	0,038	2,45	1,05	5,73
2) Diagnóstico de Dislipidemia (1)	0,763	0,351	0,03	2,14	1,08	4,26

Tabla 7 - Resultado de las variables significativas en el nivel del 10% para el grado multivascular por la regresión logística

Variable significativa	Coficiente	Error estándar	p valor	RR	IC del 95%	
1) Tabaquismo actual	referencia		0,015			
ex tabaquista	1,214	0,421	0,004	3,37	1,48	7,68
no fumante	0,735	0,446	0,100	2,09	0,87	5,00
2) Diagnóstico de Dislipidemia (1)	0,744	0,354	0,036	2,11	1,05	4,22
3) edad ≥ 55 años	0,670	0,386	0,083	1,96	0,92	4,17

angiográficas en ambos sexos, fue semejante a aquellos de los estudios caso-control realizados en el estado de São Paulo por Mansur et al⁹ y por Souza et al¹⁰. El estudio de Mansur et al⁹ también comparó, dentro del grupo con enfermedad coronaria (con o sin IAM), lesiones univascular y multivascular, semejantemente al realizado en el presente trabajo. La ausencia de asociación observada en ese estudio se podría explicar, en parte, por el hecho de la frecuencia de ese alelo haber sido baja en nuestra muestra (10,7%), como ocurrió también en el estudio de Souza et al¹⁰ (9%). El análisis de los resultados de estos trabajos brasileños en conjunto permite concluir que aun asociaciones bien establecidas en la literatura no se pueden confirmar debido a diferencias poblacionales.

Con el envejecimiento, la exposición a los factores de riesgo clásicos pasa a ejercer mayor influencia sobre la propensión individual a la obstrucción coronaria significativa³³. La alta prevalencia de factores de riesgo observada en este estudio probablemente contribuyó al elevado porcentaje de lesión multivascular encontrado y puede también haber ejercido mayor influencia sobre el grado de lesión angiográfica que el polimorfismo de la APOE, debido al porcentaje de adultos mayores en este estudio (45% con edad ≥ 65 años). Como las

lesiones multivascuales son factores de riesgo independientes para eventos adversos intrahospitalarios¹⁶, los resultados del presente estudio nos alertan de la necesidad de políticas de salud pública más efectivas que permitan un mejor control de los factores de riesgo coronarios, así como la disminución de la alta morbimortalidad por SCA observada en esa población estudiada en el municipio de Niterói (RJ), como ya relatado por Reis et al¹³.

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, en la población del presente estudio hubo probablemente una pequeña influencia de ese polimorfismo de la APOE. Múltiples factores genéticos y ambientales determinan la predisposición para EAC, y es poco probable que solamente un polimorfismo genético sea capaz de ocasionar un aumento significativo del riesgo de desarrollarla³³. El resultado negativo de ese estudio corrobora la idea vigente en la literatura científica actual, de la importancia del estudio de varios polimorfismos simultáneamente, principalmente en enfermedades poligénicas y multifactoriales, como la enfermedad coronaria.

Nos parece ser importante la publicación de resultados negativos, ya que nos llaman la atención las variaciones existentes en las diversas áreas geográficas de Brasil y del

mundo, respecto al perfil genético y la prevalencia de factores de riesgo ambientales, los que, en asociación, conllevarán una mayor o menor prevalencia de EAC. Estos resultados distintos también señalan a la necesidad de adecuarse a la realidad local de los escores de riesgo, ya que los factores genéticos y ambientales ejercerán o no influencia en el riesgo de EAC o en su pronóstico, dependiendo de la compleja interrelación entre ellos en aquella población.

La falta de grupo control se consideró como una de las principales limitaciones en el presente estudio. Sin embargo los datos de este trabajo se obtuvieron a partir de un estudio prospectivo mayor, que incluyó a pacientes internados con diagnóstico de SCA, tampoco sería ético programar un estudio hemodinámico en pacientes cuyo diagnóstico de SCA no se confirmara o en los pacientes con SCA considerado de bajo riesgo clínico. Además de ello, el estudio fue observacional, no habiendo ocurrido influencia del equipo de investigación en la realización o no de estudio hemodinámico.

Referencias

1. Curtiss LK, Boisvert WA. Apolipoprotein E and atherosclerosis. *Curr Opin Lipid.* 2000; 11: 243-51.
2. Corbo RM, Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a 'thrifty' allele? *Ann Hum Genet.* 1999; 63: 301-10.
3. Wilson PW, Schaefer EJ, Larson MG, Ordovas JM. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease: a meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16: 1250-5.
4. Song Y, Stampfer M, Liu S. Metaanalysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 2004; 141: 137-47.
5. Kolovou G, Yiannakouris N, Hatzivassiliou M, Malakos J, Daskalova D, Hatzigeorgiou G, et al. Association of apolipoprotein E polymorphism with myocardial infarction in Greek patients with coronary artery disease. *Curr Med Res Opin.* 2002; 18 (3): 118-24.
6. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Mikhailidis DP, Panagiotakos DB, Pilatis ND, Cariolou MA, et al. Association of apolipoprotein E genotype with early onset of coronary heart disease in Greek men. *Angiology.* 2005; 56 (6): 663-70.
7. Muros M, Ferrer CR. Apolipoprotein E polymorphism influence on lipids, apolipoproteins and Lp(a) in a Spanish population underexpressing apo E4. *Atherosclerosis.* 1996; 121: 13-21.
8. Morgan TM, Krumholz HM, Lifton RP, Spertus JA. Nonvalidation of reported genetic risk factors for acute coronary syndrome in a large-scale replication study. *JAMA.* 2007; 297 (14): 155-6.
9. Mansur AP, Annicchino-Bizzacchi J, Favarato D, Avakian SD, Cesar LA, Ramires JA. Angiotensin-converting enzyme and apolipoproteins genes polymorphism in coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 2000; 23 (5): 335-40.
10. Souza DRS, NaKachima L, Biagioni RB, NaKazone MA, Pinhel MAS, Trindade DM, et al. Relevance of apolipoprotein E4 for lipid profile of Brazilian patients with coronary artery disease. *Braz J Med Biol Res.* 2007; 40 (2): 189-97.
11. Salazar LA, Hirata M, Giannini SD, Forti N, Diamant J, Lima TM, et al. Seven DNA polymorphisms at the candidate genes of atherosclerosis in Brazilian women with angiographically documented coronary heart disease. *Clin Chim Acta.* 2000; 300: 139-49.
12. Oliveira GMN, Klein CH, Souza e Silva NA. Mortalidade por doenças isquêmicas do coração, doenças cérebros vasculares e causas mal definidas nas regiões de saúde do estado do Rio de Janeiro, no período de 1980 a 2000. *Rev SOCERJ.* 2005; 18 (1): 13-22.
13. Reis AF, Salis LHA, Macrini JLR, Dias AMC, Chilingue MGL, Saud CGM, et

Conclusión

El polimorfismo de la apolipoproteína E no se asoció a la mayor severidad de lesión coronaria tanto en la muestra total como en el subgrupo de pacientes con edad inferior a 65 años.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio fue parcialmente financiado por el Instituto Biosocial de la ciudad de Volta Redonda.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Maestría de Arlisa Monteiro de Castro por la Universidad Federal Fluminense.

- al. Síndrome coronariana aguda: morbimortalidade e prática clínica em pacientes do município de Niterói (RJ). *Rev SOCERJ.* 2007; 20 (5): 360-71.
14. Salazar LA, Hirata MH, Cavalli SA, Machado MO, Hirata RDC. Optimized procedure for DNA isolation from fresh and cryopreserved clotted human blood useful in clinical molecular testing. *Clin Chem.* 1998; 44 (8): 1748-50.
15. Hixon JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res.* 1990; 31: 545-7.
16. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, et al. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines) - executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 2215-39.
17. Holmes DR, Berger PB. Complex and multivessel treatment. In: Topol EJ. *Textbook of interventional cardiology.* 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1999. p. 188-208.
18. Popma JJ, Bittl J. Angiografía coronária e ultra-som intravascular. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Tratado de medicina cardiovascular.* 6ª ed. São Paulo: Roca; 2003. p. 389-422.
19. Picon PX, Zanatta CM, Gerchman T, Zelmanovitz T, Gross JL, Canani LH. Análise dos critérios de definição da síndrome metabólica em pacientes com Diabetes Mellito Tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006; 50(2): 264-70.
20. Peixoto DS, Tanajura LFL, Sousa AGRM, Centemero MP, Chaves AJ, Maia JP, et al. Pacientes com angina instável tratados por meio de intervenções coronarianas percutâneas no Novo Milênio: o que os caracteriza? *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88 (1): 26-30.
21. Peixoto RST, Peixoto ECS, Sena MA, Tedeschi AL, Borges IP, Rachid MBF. Influência do sexo na evolução imediata e médio prazo após a intervenção coronariana percutânea primária e análise dos fatores independentes de risco para óbito e eventos. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 86 (3): 211-8.
22. Duarte RD, Pellanda LC, Portal VL. Perfil inflamatório, metabólico e lipídico na síndrome isquêmica aguda: relação com eventos intra e pós-hospitalares. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84 (2): 122-9.
23. Piegas LS, Avezum A, Pereira JRC, Rossi Neto JM, Hoepfner C, Farran JA, et al. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. *Am Heart J.* 2003; 146: 331-8.
24. Avezum A, Piegas LS, Pereira JCR. Fatores de risco associados com infarto agudo do miocárdio na região metropolitana de São Paulo: uma região

- desenvolvida em um país em desenvolvimento. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84 (3): 206-13.
25. Haddy N, Bacquer DD, Chemaly MM, Maurice ML, Ehnholm C, Evans A, et al. The importance of plasma apolipoprotein E concentration in addition to its common polymorphism on inter-individual variation in lipid levels: results from Apo Europe. *Eur J Hum Genet.* 2002; 10: 841-50.
26. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Strehla BCL. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2002; 155 (6): 487-95.
27. Schwanke CK, Cruz IB, Leal NF, Scheibe R, Moriguchi Y, Moriguchi EH. Analysis of the association between Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular risk factors in an elderly population with longevity. *Arq Bras Cardiol.* 2002; 78 (6): 571-9.
28. Sheehan D, Bennett T, Cashman K. Apolipoprotein E gene polymorphisms and serum cholesterol in healthy Irish adults: a proposed genetic marker for coronary artery disease risk. *Ir J Med Sci.* 2000; 169 (1): 50-4.
29. Mendes-Lana AM, Pena GG, Freitas SN, Lima AA, Nicolato RLC, Nascimento-Neto RM, et al. Apolipoprotein E polymorphism in Brazilian dyslipidemic individuals: Ouro Preto study. *Braz J Med Biol Res.* 2007; 40: 49-56.
30. Lehtinen S, Lehtimäki T, Sisto T, Salenius JP, Nikkila M, Jokela H, et al. Apolipoprotein E polymorphism, serum lipids, myocardial infarction and severity of angiographically verified coronary artery disease in men and women. *Atherosclerosis.* 1995; 114: 83-91.
31. Wang, XL, McCredie RM, Wilcken DEL. Polymorphisms of the apolipoprotein E gene and severity of coronary artery disease defined by angiography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15 (8): 1030-4.
32. Ye S, Dunleavy L, Bannister W, Day LB, Tapper W, Collins AR, et al. Independent effects of the 219G4T and e2/e3/e4 polymorphisms in the apolipoprotein E gene on coronary artery disease: the Southampton. *Atherosclerosis Study.* *Eur J Hum Genet.* 2003; 11: 437-43.
33. Talmud JP. Gene-environment interaction and its impact on coronary heart disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007; 17: 148-52.