

## Moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1) e inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)

Milagros Espinoza<sup>1,2</sup>, Susan Rojas<sup>3</sup>, Ulises Leal<sup>4,5</sup>, Marian Nadales<sup>2</sup>, Favio Martínez<sup>2</sup>, Graciela Nicita<sup>1,2</sup>

### RESUMEN

Se ha demostrado que los factores de riesgo clásicos no explican por completo la ocurrencia de enfermedad cardiovascular en poblaciones estudiadas, por lo que nuevos marcadores podrían servir en la identificación de pacientes que podrían estar en riesgo. El objetivo del estudio fue relacionar los niveles de ICAM-1 y PAI-1 en pacientes estratificados según el riesgo cardiovascular global (RCVG), que asistieron a la consulta de Medicina Interna del Ambulatorio I San Diego, durante el período 2011 – 2012. Se trató de un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, de muestreo intencional, que incluyó 202 pacientes a los cuales se les aplicó una encuesta, se les midió presión arterial y circunferencia abdominal. Adicionalmente, se determinó en muestras de suero: glicemia, colesterol, HDL-c, LDL-c, ICAM-1, PAI-1, y se estratificaron según el riesgo cardiovascular global. Para establecer puntos de cortes de los parámetros ICAM-1 y PAI-1, se evaluaron 42 pacientes aparentemente sanos. Los resultados mostraron alteraciones en los parámetros: presión arterial sistólica (PAS), triglicéridos e ICAM-1 de la población en estudio, así como correlación entre ICAM-1 y PAI-1 con la edad y PAS. Al estratificar los pacientes según el riesgo cardiovascular global se encontró que 56,4% presentaron riesgo bajo; 36,6% riesgo moderado y 6,9% riesgo alto. Al comparar entre las categorías de riesgo cardiovascular global, se encontraron diferencias significativas para el ICAM-1 y el PAI-1, a medida que se incrementó el riesgo. Se requieren estudios prospectivos que corroboren los resultados obtenidos.

**Palabras Clave:** ICAM-1, PAI-1, riesgo cardiovascular global, enfermedad cardiovascular.

### ABSTRACT

#### Endothelial adhesion molecules (ICAM-1) and plasminogen activator inhibitor (PAI-1).

It has been shown that traditional risk factors do not fully explain the occurrence of cardiovascular disease in the populations studied, so new markers could be used in identifying patients who may be at risk. The objective of the study was to relate the levels of ICAM-1 and PAI-1 in patients stratified by global cardiovascular risk, who attended the Internal Medicine consultation at San Diego Outpatient Centre I, during the period 2011-2012. This was an observational, descriptive, cross-sectional, purposive sampling study, which included 202 patients who were surveyed and measured their blood pressure and waist circumference. Additionally, glucose, cholesterol, HDL-c, LDL-c, ICAM-1, PAI-1, were determined in serum samples and were stratified according to the global cardiovascular risk. To set cut-off points of parameters ICAM-1 and PAI-1, 42 apparently healthy patients were assessed. The results showed changes in the parameters: systolic blood pressure (SBP), triglycerides and ICAM-1 of the study population as well as correlation between ICAM-1 and PAI-1 with age and PAS. When stratifying patients according to the global cardiovascular risk, it was found that 56.4% had low risk, 36.6% moderate risk and 6.9% high risk. When comparing among the global cardiovascular risk categories, significant differences were found for ICAM-1 and PAI-1, as the risk increased. Prospective studies are required to support the obtained results.

**Key words:** ICAM-1, PAI-1, global cardiovascular risk, cardiovascular diseases.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en occidente (1) y en Venezuela. Es una de las primeras causa de muerte diagnosticada con un 20,6%, según datos del Anuario de Mortalidad del año 2008 del Ministerio del Poder Popular para la Salud (2). Esta patología es un proceso multifactorial en cuya génesis participan de manera decisiva diversos factores de riesgo cardiovascular (FRC) (3).

Mucho se ha descrito sobre la relación entre las ECV y los FRC clásicos, tales como el tabaco, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la obesidad, la hipercolesterolemia, entre otros (4). Sin embargo, en la última década han aparecido nuevos factores de riesgo emergentes, que parecen preceder los fenómenos aterogénicos y que se encuentran asociados con alteraciones de la coagulación, reducción de la fibrinólisis, remodelación cardiovascular, y proceso inflamatorio (5).

<sup>1</sup> Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (CIMBUC)

<sup>2</sup> Departamento de Investigación y Desarrollo Profesional. Escuela de Bioanálisis – Valencia. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo.

<sup>3</sup> Ambulatorio Urbano I. San Diego. Valencia, Estado Carabobo.

<sup>4</sup> Unidad de Atención Médica Integral de la Universidad de Carabobo (UAMI-UC).

<sup>5</sup> Departamento de Bioquímica. Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo.

**Correspondencia:** Milagros Espinoza.

**E-mail:** mespinoza@uc.edu.ve

**Recibido:** Diciembre 2013 **Aprobado:** Abril 2014

Últimamente, numerosos trabajos han recomendado la utilidad de la detección de algunas moléculas, entre las que destacan entre otras, las citoquinas (interleucinas: IL-1, IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3), molécula de adhesión vascular (VCAM-1), inhibidor de la activación del plasminógeno tipo 1 y 2 (PAI-1 y PAI-2) y proteína C reactiva (PCR) (6). Aunque no se conoce con precisión el papel exacto de cada uno de los factores antes mencionados, de alguna manera se encuentran involucrados con el proceso aterogénico (7).

Investigaciones previas han señalado la posible relación existente entre el ICAM-1 y la cardiopatía isquémica, así como con patologías como la enfermedad arteriosclerótica periférica o cerebral (8). Esta molécula puede ser liberada por el tejido dañado o inflamado como consecuencia de una proteólisis inespecífica, por lo que la detección de la misma refleja de cierto modo su expresión sobre la superficie endotelial, evidenciando una respuesta inflamatoria marcada, pudiendo ser de utilidad como un marcador de aterosclerosis temprana (9).

De igual manera, también se ha descrito que el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), puede aumentar sus niveles en estados donde existe una menor actividad fibrinolítica, lo cual acelera los eventos ateroescleróticos, de allí que se hayan observado cifras elevadas de PAI-1 en diferentes eventos clínicos asociados a ECV (7).

Por otra parte, se conoce que la presencia de un solo factor de riesgo a la hora de valorar el riesgo individual de un paciente a sufrir una ECV no es determinante, debido a la posible existencia de otros factores que aumenten el riesgo a padecer dichas enfermedades. Recientemente, el Tercer Panel de Tratamiento de Adultos (ATP III) ha propuesto la valoración del riesgo cardiovascular global como práctica sistemática, ya que consiste en hacer un cálculo cuantitativo aproximado del riesgo de un individuo de padecer un episodio cardiovascular en 10 años, teniendo en cuenta al mismo tiempo todos los FRC que porta ese individuo (10).

No obstante, es importante conocer que a pesar que se ha descrito la relación directa entre los factores de riesgo clásicos y las ECV, existen pacientes con un riesgo aparentemente bajo que sufren cualquier tipo de evento cardíaco. Por lo tanto, la detección de otros marcadores emergentes, como el ICAM-1 o el PAI-1, podrían ser de gran ayuda para la estratificación del riesgo y en la mejora de los tratamientos dirigidos a poblaciones específicas (11), así como en decisiones terapéuticas basadas en todos los factores de riesgo que estén presentes, lo cual se traduciría en beneficios para todo un colectivo de pacientes abordados.

Se ha demostrado que los FRC clásicos no explican por completo la ocurrencia de enfermedad cardiovascular en

poblaciones estudiadas, por lo que nuevos marcadores podrían servir en la identificación de pacientes que podrían estar en riesgo (12). El objetivo del estudio fue relacionar los niveles de ICAM-1 y PAI-1 en pacientes estratificados según el riesgo cardiovascular global, que asistieron a la consulta de Medicina Interna del Ambulatorio I San Diego, durante el período 2011–2012.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal y de muestreo intencional (13), realizado en el Ambulatorio Urbano I de San Diego - Valencia, Estado Carabobo, Venezuela, durante el período comprendido entre Julio 2011 – Agosto 2012. Se solicitó consentimiento informado al paciente y contó con la aprobación del Comité de ética del centro (14).

La población incluyó a pacientes de ambos sexos mayores de 18 años. Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedad crónica grave (insuficiencia hepática, insuficiencia renal, cáncer), alcohólicos, infecciones sistémicas, embarazo, enfermedades autoinmunes, enfermedad endocrinológica conocida, tratamiento con anticoagulantes orales, fiebre y patologías que puedan alterar su peso o talla como el hipotiroidismo.

El tamaño muestral fue por conveniencia y estuvo constituido por 202 sujetos escogidos de la población estudiada y que cumplieron con los criterios antes señalados, a los cuales se les aplicó una encuesta diseñada para la recolección de datos como la edad, los antecedentes familiares y personales de ECV, diabetes mellitus o hipertensión arterial, diagnósticos médicos, tratamiento actual y hábito de fumar.

Por otra parte, se consideraron 42 pacientes aparentemente sanos, con la finalidad de establecer puntos de cortes de los parámetros ICAM-1 y PAI-, los cuales fueron seleccionados de los que asistieron al centro ambulatorio para obtener certificado de salud, sin historia de enfermedad, infección reciente, fiebre y sin ningún tipo de tratamientos. Estos pacientes fueron seleccionados con características similares (mayores de 18 años y de ambos sexos) a la población de pacientes de estudio.

Adicionalmente, a los sujetos incluidos en la investigación se les midió la circunferencia abdominal (CA) utilizando una cinta métrica no expansible, graduada en milímetros (mm), considerando la medida en la zona media abdominal, entre la cresta ilíaca y el último arco costal (15).

La presión arterial (PA) se evaluó utilizando el método auscultatorio, con un instrumento calibrado, adecuadamente validado y de acuerdo con el protocolo internacionalmente aceptado (16). Los pacientes permanecieron sentados y en reposo en una silla durante al menos 5 minutos, con los pies en el suelo y el brazo a la altura del corazón. Se hicieron tres (03) tomas de la PA en posición sentada, separadas

por intervalos de 5 minutos entre cada toma, y se registró el promedio de los tres valores (16). La determinación de la PA y CA fue realizada por el personal de enfermería previamente entrenado. La enfermedad coronaria vascular se valoró por el médico especialista a través del electrocardiograma.

Se definió obesidad abdominal cuando la CA se encontró  $\geq 102$  cm en hombres y  $\geq 88$  cm en mujeres (24). Se estableció HTA cuando la cifra de presión sistólica fue  $>140$  mmHg y/o la presión diastólica fue  $>90$  mmHg para el momento del examen y/o cuando el individuo refirió tratamiento hipotensor (17).

Para establecer el hábito tabáquico, se definió como fumador aquel participante que fumó dentro de los cinco años previos a la evaluación (18), y aquel ex fumador con menos de cinco años de haber abandonado el hábito.

Posteriormente, a los pacientes incluidos en el estudio se les realizó una extracción de sangre venosa tras 12 horas de ayuno. No se utilizaron muestras lipémicas, hemolizadas o turbias. Todas las determinaciones sanguíneas fueron medidas en suero. La glicemia, colesterol y triglicéridos fueron medidos por métodos enzimáticos colorimétricos estandarizados en un analizador Stat Fax Omega IV. La concentración del HDL-c fue determinada empleando el método precipitante, utilizando el mismo analizador.

La determinación analítica del LDL-c se realizó por el método de precipitación con sulfato de polivinilo disuelto en polietilenglicol. Por diferencia entre el colesterol total y el determinado en el sobrenadante, se obtuvo el colesterol unido a las LDL-c.

Se consideró colesterol elevado  $>200$  mg/dL; HDL-c bajo  $<40$  mg/dL y  $<50$  mg/dL para hombres y mujeres respectivamente; LDL-c de riesgo  $>130$  mg/dL y triglicéridos séricos elevados  $\geq 150$  mg/dL (17).

Para las determinaciones de ICAM-1 y PAI-1, se utilizó el método de ensayos inmuno-absorbentes ligados a enzimas (ELISA de Sandwich) (19). Las concentraciones séricas de ICAM-1 y PAI-1 se midieron mediante estuches comerciales de enzimoanálisis (ELISA, R&D Systems, USA) y se llevaron a cabo de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Este ensayo implicó la reacción simultánea del ICAM-1 o PAI-1 presente en la muestra o estándar, con los dos anticuerpos monoclonales, dirigidos contra diferentes epítopes de la molécula en estudio. Las muestras para la determinación de ICAM-1 fueron diluidas 1:20, al momento del ensayo.

Para estimar el riesgo global de enfermedad cardiovascular (RCVG) se utilizó el sistema de puntaje de Framingham, que tomó en cuenta diferentes variables para generar un puntaje global que indicó el riesgo de sufrir un evento coronario en los siguientes 10 años. Se estratificó a la población

estudiada, clasificando a los sujetos como de riesgo bajo cuando se obtuvo un puntaje de  $<10\%$ , moderado de 10 a  $20\%$  y alto  $>20\%$  (20).

Las variables que se consideraron para la estimación del RCVG fueron las siguientes: sexo, edad, fumador (sí o no), diabetes (sí o no), presión arterial sistólica y diastólica, tratamiento con antihipertensivo (sí o no), colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicéridos, enfermedad coronaria vascular (sí o no), glicemia en ayunas, historia familiar (sí o no) y circunferencia abdominal.

Cuando la persona manifestó antecedentes personales de infarto al miocardio, angina de pecho, claudicación arterial intermitente, episodio cerebrovascular, procedimiento de revascularización coronaria o tratamiento con nitratos vasodilatadores, se consideró de riesgo alto.

### Análisis Estadístico

Los análisis se llevaron a cabo con la ayuda del programa SPSS para Windows, versión 15.0. Se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov para conocer si las variables siguieron la distribución normal. Los datos de las variables categóricas se presentan como porcentajes y los de las variables continuas se muestran como media  $\pm$  desviación estándar. Se utilizó el coeficiente de correlación lineal de Pearson para las variables continuas, mientras que para comparar las medias en los grupos estratificados según RCVG, se recurrió al análisis de varianza, utilizando test de Tukey como prueba post hoc. En el caso de no cumplirse los supuestos de aplicación del ANOVA se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. Para todas las pruebas se utilizó un valor de significación de  $P < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se estudiaron un total de 202 pacientes de ambos sexos, con rango etario y promedio de edad entre 18 - 86 y  $52 \pm 14,2$  años, respectivamente. Del grupo total, 147 (72,8%) eran mujeres y 55 (27,2%) fueron hombres, con una media de edad de  $51,6 \pm 14,1$  años (mujeres) y  $53,3 \pm 14,5$  años (hombres) y sin diferencias significativas entre ambos grupos.

El autoreporte del paciente, reveló 2,5% diabéticos, 13,9% fumadores activos, 59,4% hipertensos, de los cuales 89,5% manifestaron tener tratamiento. Los sujetos con antecedentes familiares de infarto al miocardio y de insuficiencia cardíaca fueron de 0,5% respectivamente, y con hipertrofia del ventrículo izquierdo de 1,0%.

Las mujeres estudiadas presentaron obesidad abdominal y un HDL-c bajo (CA:  $\pm 12,8$  cm y HDL-c:  $36,2 \pm 9,1$  mg/dL); mientras que los hombres, los valores se encontraron dentro del rango normal (CA:  $96,1 \pm 13,3$  cm y HDL-c:  $41,2 \pm 7,9$  mg/dL). La descripción general de las variables clínicas y bioquímicas estudiadas se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Descripción general de las variables clínicas y bioquímicas estudiadas (n=202)

Variables	Mínimo	Máximo	Media	DE
Edad (años)	18	86	52	14,2
Circunferencia abdominal (cm)	50	132	96,9	13,2
PAS (mmHg)	90	180	121,5	13,7
PAD (mmHg)	80	100	74,8	10,3
Glicemia (mg/dL)	67	193	87,4	14,5
Triglicéridos (mg/dL)	70	741	164,2	93,4
Colesterol Total (mg/dL)	77	347	177,6	43,9
HDL-c (mg/dL)	29	67	36,6	8,2
LDL-c (mg/dL)	51	255	108,6	40,1
ICAM-1 (ng/mL)	13	32,5	22,7	8,3
PAI-1 (ng/mL)	12	79	30,9	16,7

DE: Desviación estándar; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; HDL-c: Colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad; LDL-c: Colesterol unido a lipoproteína de baja densidad; ICAM-1: molécula de adhesión intracelular-1; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1.

A partir de los valores séricos encontrados en los 42 pacientes aparentemente sanos estudiados, se calcularon los percentiles 25 y 75, de tal manera de establecer puntos de corte que sirvieran de referencias para ICAM-1 y PAI-1 para este tipo de población estudiada, encontrándose que dichos valores oscilaron entre 10,7 – 19,5 ng/mL y 2,0 – 47,0 ng/mL, respectivamente. Los valores de las medias encontradas para ambos parámetros, en estos pacientes aparentemente sanos, fueron 14,0 ng/mL para ICAM-1 y de 22,9 ng/mL para PAI-1. De acuerdo a los puntos de corte establecidos se pudo observar que la muestra en general presentó un promedio alterado para los parámetros PAS, triglicéridos e ICAM-1.

En la Tabla 2, se observa el análisis de correlación lineal de Pearson entre las variable estudiadas, con el ICAM-1 y PAI-1, encontrándose correlación positiva débil entre ICAM-1 y PAI-1 con la PAS. Una correlación más fuerte se evidenció entre la edad, con el ICAM-1 y el PAI-1.

Al estratificar los pacientes según el riesgo cardiovascular global, se encontró que 114 (56,4%) presentaron riesgo bajo; 74 (36,6%) riesgo moderado y sólo 14 (6,9%) mostró riesgo alto.

La Tabla 3 muestra la relación de los promedios de ICAM-1 y PAI-1, de acuerdo al RCVG. Al comparar entre las categorías de RCVG, se encontraron diferencias significativas para ambas variables, es decir, a medida que se incrementó el riesgo, también se incrementaba la variable.

**TABLA 2.** Correlación de ICAM-1 y PAI-1 con las variables estudiadas

Parámetro	ICAM-1		PAI-1	
	r	P	r	P
Edad (años)	0,734	0,000*	0,690	0,001*
Circunferencia de Cintura (cm)	0,161	0,052	0,234	0,070
PAS (mm de Hg)	0,455	0,001*	0,588	0,003*
PAD (mm de Hg)	0,124	0,066	0,100	0,089
Glicemia (mg/dL)	0,123	0,081	0,144	0,050
Triglicéridos (mg/dL)	0,179	0,011	0,153	0,053
Colesterol Total (mg/dL)	0,308	0,060	0,283	0,100
HDL-c (mg/dL)	-0,092	0,193	-0,088	0,333
LDL-c (mg/dL)	0,272	0,089	0,458	0,234

PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; HDL-c: Colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad; LDL-c: Colesterol unido a lipoproteína de baja densidad; ICAM-1: molécula de adhesión intracelular-1; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1.

**TABLA 3.** Valores representativos (media  $\pm$  desviación estándar) de las variables estudiadas (ICAM-1 y PAI-1), de acuerdo al riesgo cardiovascular global (RCVG)

Parámetros	RCVG bajo	RCVG Moderado	RCVG alto	P
ICAM-1 (ng/mL)	16,6 $\pm$ 3,7 <sup>a</sup>	20,8 $\pm$ 3,1 <sup>b</sup>	25,1 $\pm$ 3,2 <sup>c</sup>	0,000*
PAI-1 (ng/mL)	23,3 $\pm$ 12,7 <sup>a</sup>	37,3 $\pm$ 15,2 <sup>b</sup>	57,9 $\pm$ 10,0 <sup>c</sup>	0,000*

ICAM-1: molécula de adhesión intracelular-1; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1; RCVG: riesgo cardiovascular global. Letras diferentes (a,b,c), indican promedios que difieren significativamente entre las categorías de riesgo cardiovascular.



## DISCUSIÓN

Se ha demostrado que no hay factor de riesgo individual que sea un buen predictor de acontecimientos cardiovasculares cuando es analizado aisladamente. Sin embargo, la evaluación y valoración de la magnitud de la interacción entre los distintos factores de riesgo provee información y una herramienta útil y sencilla.

El presente estudio revela una importante frecuencia (59,4%) de pacientes que manifestaron ser hipertensos, lo cual refleja que este factor de riesgo es uno de los principales motivos de consulta en la práctica médica, ya que en su mayoría recibían tratamiento.

Las ECV siguen siendo la principal causa de muerte de muchos países, e incluso en Venezuela. No obstante, se ha demostrado que algunos individuos de la población que padecen una ECV, suelen no presentar factores de riesgo cardiovascular clásicos, por lo que en estos pacientes resulta inminente explorar nuevos biomarcadores (21).

Estudios realizados por Macías y cols (22), ponen de manifiesto la existencia de valores elevados de ICAM-1 y VCAM-1 soluble, en pacientes con infarto agudo al miocardio, observando un patrón característico de liberación de estas moléculas de adhesión, que se elevaron en la fase aguda del daño isquémico miocárdico, momento en que el flujo sanguíneo coronario está disminuido. Las moléculas de adhesión como el ICAM-1, es secretado como consecuencia de la activación de las células endoteliales, y consideradas en la actualidad, marcadores emergentes de aterosclerosis (23).

En este orden de ideas, los valores de ICAM-1 encontrados en la población aparentemente sana estudiada, van de 10,70 – 19,49 ng/mL. Investigaciones han demostrado que valores incrementados de ICAM-1, podrían ser un indicio de proceso inflamatorio vascular, secundario a aterosclerosis, ya que se ha referido que la molécula ICAM-1 puede ser liberada (específica e inespecíficamente) por el tejido dañado o inflamado, como consecuencia de una proteólisis inespecífica (24).

Un hallazgo encontrado fue que las mujeres estudiadas presentaron obesidad abdominal y HDL-c bajo. En contraste, Aráuz-Hernández y cols (25), en un estudio sobre circunferencia abdominal y riesgo cardiovascular encontraron que el promedio de la circunferencia abdominal en las mujeres, en todos los grupos de edad estudiados, las ubicó en la categoría de alto riesgo, lo que permitió identificar de manera práctica y no invasiva, a la población en riesgo, sugiriendo que este parámetro podría ser incluido en intervenciones locales de prevención y promoción de la salud, del primer nivel de atención. En cuanto al HDL-c bajo, está ampliamente demostrado que es un factor de riesgo de enfermedad coronaria y de muerte por causa cardiovascular (26) e incluso se ha encontrado vinculado también con una mayor incidencia de cáncer de mama (27).

De igual manera, se pudo observar que la muestra de pacientes estudiados mostró valores más altos de ICAM-1, pero no de PAI-1. Particularmente, el ICAM-1 se expresa en las células endoteliales activadas, en respuesta a citoquinas

pro-inflamatorias, de forma paralela a la migración leucocitaria. Se ha descrito, que la activación de la microcirculación es el principal componente de la respuesta inflamatoria (22).

La observación anterior podría explicar que los valores elevados de ICAM-1 en la presente investigación, pueden deberse a que se trata de un marcador que se eleva de manera precoz, en pacientes que cursan con un estado inflamatorio sub-clínico; mientras que los valores de PAI-1, podría incrementarse en estados más avanzados de la enfermedad. Lares y cols (28), tampoco mostraron alteraciones del PAI-1 en pacientes diabéticos, lo cual explicaron debido a que el PAI-1 es susceptible a diferentes drogas y tratamientos.

Además de valores incrementados de ICAM-1, también la PAS y los triglicéridos se observaron aumentados. Lo anterior pone de manifiesto la presencia de varios factores de riesgo en la población estudiada y la vulnerabilidad de la misma. Estudios poblacionales han demostrado que la coexistencia de múltiples factores de riesgo, se convierten en un factor sinérgico sobre la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardíaca en el adulto (29). Es por ello que se debe buscar promover la identificación e intervención de factores de riesgo, antes de que se establezcan en forma permanente, ya que la prevención es más sencilla y económica que el tratamiento posterior.

Por tal motivo, es necesario identificar los grupos más influenciados para poder establecer medidas preventivas que busquen modificar dichos hábitos, y así minimizar los efectos perjudiciales en el momento actual y futuro con el fin de conseguir una mejor calidad y mayor expectativa de vida.

Se observó correlación positiva entre ICAM-1 y la PAS. Targher y cols (30), también encontraron un aumento de las concentraciones de ICAM-1, relacionado con la PAS. Asimismo, se evidenció correlación positiva tanto del ICAM-1 y PAI-1, con la edad. Este fenómeno se debe no solamente a que la edad es un componente importante del puntaje de Framingham, sino que también durante las últimas décadas, se ha propuesto que el proceso aterosclerótico coronario, se acentúa con los años y posee un componente inflamatorio (31). Esto se debe a que los componentes liberados durante este proceso, como las moléculas de adhesión celular (ICAM-1) o de fibrinólisis como el PAI-1, desencadenan procesos inmunológicos e inflamatorios que condicionan la génesis, el desarrollo, la transformación y la evolución de las placas ateroscleróticas coronarias (32).

Al estratificar los individuos estudiados de acuerdo al RCVG, se pudo observar que la mayoría de ellos (56,4%) presentaron riesgo bajo, seguido de un 36,6% con riesgo moderado.

En este orden de ideas, es importante resaltar, que aproximadamente la mitad de los pacientes que sufren un infarto de miocardio no presentan los factores de riesgo convencional identificable. Lo anterior ha renovado e impulsado a que se investigue los mecanismos alternativos que expliquen la génesis y evolución de las placas

ateroscleróticas, así como su relación con el proceso inflamatorio (33). La aparición en sangre de diversas sustancias provenientes de los procesos inflamatorios puede emplearse en la actualidad, y mucho más en el futuro, como marcadores de riesgo y de lesión vascular latente, sub-clínica (34). Por consiguiente, su conocimiento será imprescindible y su aplicación clínica obligada en la medicina cardiovascular de los próximos años.

Esta investigación reveló que a medida que aumenta la concentración de ICAM y PAI-1, también se incrementa el riesgo cardiovascular global de estos pacientes. De acuerdo a este resultado, un aspecto que debe tenerse en cuenta, es que la molécula de adhesión celular (ICAM-1), posee un rol dominante en la iniciación del proceso aterosclerótico, y puede servir como reflejo de activación endotelial, molécula marcadora del proceso inflamatorio vascular crónico, y predictor de la incidencia de enfermedad cardiovascular (35). Por su parte, el mecanismo por el cual se asocia a la fibrinólisis y con ella al PAI-1, en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares aun no está claro. Autores como Lacoviello y cols. (36), han señalado una actividad fibrinolítica mayor, con tendencia a la hipercoagulación en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión arterial y cuyo hallazgo sugiere que la fibrinólisis puede jugar un papel importante en la patogénesis de las complicaciones cardiovasculares.

También se pudo observar, que el promedio obtenido para las moléculas ICAM-1 y PAI-1 en los pacientes estudiados, se encontró alterado en los sujetos con RCVG alto; mientras que en los RCVG moderado, sólo el promedio de ICAM-1 estuvo alterado, lo cual podría sugerir que la concentración sérica de ICAM-1, se eleva precozmente en pacientes con RCVG. Se ha demostrado en estudios como el de Gearing y cols (37), que la concentración de moléculas de adhesión en suero como el ICAM-1, tiene una estrecha relación con el número de factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular, que coinciden en un mismo paciente.

Se concluye que los pacientes estudiados presentaron niveles aumentados de ICAM-1, y triglicéridos, así como una PAS ligeramente incrementada, con una mayor frecuencia de bajo RCVG. Se observó una correlación positiva entre ICAM-1 y PAI-1, con la edad y la PAS. También se evidenció relación significativa entre el ICAM-1 y PAI-1 con el RCVG, y que la molécula de ICAM-1 comienza a alterarse en RCVG moderado. Se requieren estudios prospectivos que corroboren los resultados obtenidos.

## REFERENCIAS

1. Cho EJ, Kim JH, Sutradhar S, Yunis C, Westergaard M. Reduction in cardiovascular risk using a proactive multifactorial intervention is consistent among patients residing in Pacific Asian and non-Pacific Asian regions: a CRUCIAL trial subanalysis. *Vasc Health Risk Manag.* 2014; 10:145-156.
2. Ministerio para el Poder Popular para la Salud. Anuario de mortalidad 2008. Gobierno Bolivariano de Venezuela. Dirección general de epidemiología, dirección de información y estadística de salud. Caracas. Mayo 2010.
3. Lahoz C y Mostaza J. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60:184-195.
4. Periard D, Hayoz D. Cardiovascular markers. *Rev Med Suisse.* 2009; 5: 308-311.
5. Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation.* 2004; 109:IV6-19.
6. Schnabel RB, Yin X, Larson MG, Yamamoto JF, Fontes JD, Kathiresan S, et al. Multiple inflammatory biomarkers in relation to cardiovascular events and mortality in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33:1728-1733.
7. Aso Y. Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in vascular inflammation and thrombosis. *Front Biosci.* 2007; 12: 2957-2966.
8. Beltrán A, Naranjo N, Penabad C, Sironi M, Rodríguez G, Garrido G y cols. Vimang y mangiferina inhiben la expresión de ICAM-1 en células endoteliales estimuladas con citocinas proinflamatorias. *Rev Cubana Invest Bioméd.* 2003; 22:164-173.
9. Oelsner EC, Pottinger TD, Burkart KM, Allison M, Buxbaum SG, Hansel NN, et al. Adhesion molecules, endothelin-1 and lung function in seven population-based cohorts. *Biomarkers.* 2013; 18:196-203.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285:2486-2489.
11. Lopes-Virella M, Carter R, Gillbert G, Klein R, Jaffa M, Jenkins A, et al. Risk Factors Related to Inflammation and Endothelial Dysfunction in the DCCT/EDIC Cohort and Their Relationship With Nephropathy and Macrovascular Complications. *Diabetes Care.* 2008; 31:2006-2012.
12. Romuk E, Jagosz J, Skrzep-Poloczek B, Wojciechowska C, Strojek K, Sędek L, Birkner E. Evaluation of VCAM-1 and PAI-1 concentration in diabetes mellitus patients. *Diabetologia.* 2008; 8:85-88.
13. Ramírez, T. *Cómo hacer un Proyecto de Investigación.* Segunda Edición. 2004. Caracas: Panapo de Venezuela, C.A.
14. De Roy, PG. Helsinki and the Declaration of Helsinki. *World Med J.* 2004; 50:9-11.
15. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1988.
16. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA.* 2003; 289:2560-2572.

17. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation*. 2002; 106:3143-3421.
18. Babor TF, Higgins- Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. AUDIT, The Alcohol Use Disorders Identification Test. 2a ed. Geneva: World Health Organization; 2001.
19. Gross MD, Bielinski SJ, Suarez-Lopez JR, Reiner AP, Bailey K, Thyagarajan B, et al. Circulating soluble intercellular adhesion molecule 1 and subclinical atherosclerosis: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Clin Chem*. 2012; 58:411-420.
20. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*. 2003; 57:634-638.
21. Ezzai M, López AD, Rodgers A, Van der Hoorn S, Murray CJ. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002; 360:1347-1360.
22. Macías C, Villaescusa R, Del Valle L, Boffil V, Cordero G, Hernández A, y cols. Moléculas de adhesión endoteliales ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56:137-144.
23. Gerszten RE, Wang TJ. The search for new cardiovascular biomarkers. *Nature*. 2008; 451:949-952.
24. Postadzhiyan AS, Tzontcheva AV, Kehayov I, Finkov B. Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and their association with clinical outcome, troponin T and C-reactive protein in patients with acute coronary syndromes. *Clin Biochem* 2008; 41:126-133.
25. Arauz-Hernández A, Guzman-Padilla Sonia, Rosello-Araya, M. La circunferencia abdominal como indicador de riesgo de enfermedad cardiovascular. *Acta méd. costarric [online]*. 2013; 55: 122-127.
26. Tehrani DM, Gardin JM, Yanez D, Hirsch CH, Lloyd-Jones DM, Stein PK, et al. Impact of inflammatory biomarkers on relation of high density lipoprotein-cholesterol with incident coronary heart disease: cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*. 2013; 231:246-251.
27. Furberg AS, Veierod MB, Wilsgaard T, Bernstein L, Thune I. Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol, Metabolic Profile, and Breast Cancer Risk. *J Nat Cancer Inst*. 2004; 19:1152-1160.
28. Lares, M; Castro, J; Brito, S y Obregon, O. Evaluación de un marcador de inflamación vascular vcam-1 y su asociación con factores protrombóticos en una población normal y otra con diabetes tipo 2. *AVFT*. 2006; 25:92-95.
29. International Lipid Information Bureau (ILIB)-Venezuela. Definición de términos, Determinación e importancia del riesgo cardiovascular global, Clasificación de los factores de riesgo. En: J.I. Arocha (Coordinador editorial). II Consenso Nacional para el manejo del paciente con dislipidemia. Fotoprin, CA. Caracas 2005, pp.25-35.
30. Targher G, Bonadonna RC, Alberiche M, Zenere MB, Muggeo M, Bonora E. Relation between soluble adhesion molecules and insulin sensitivity in type 2 diabetic individuals: role of adipose tissue. *Diabetes Care*. 2001; 24:1961-1966.
31. Fontes JD, Yamamoto JF, Larson MG, Wang N, Dallmeier D, Rienstra M, et al. Clinical correlates of change in inflammatory biomarkers: The Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*. 2013; 228:217-223.
32. Deneva-Koycheva TI, Vladimirova-Kitova LG, Angelova EA, Tsvetkova TZ. Serum levels of sCAM-1, sVCAM-1, sE-selectin, sP-selectin in healthy Bulgarian people. *Folia Med (Plovdiv)*. 2011; 53:22-28.
33. Garcia-Buenoa L y Kaski J. Marcadores inmunológicos en la enfermedad coronaria. *CARDIOCORE* 2010; 45:18–21.
34. Derhaschnig U, Testori C, Riedmueller E, Aschauer S, Wolz M, Jilma B. Hypertensive emergencies are associated with elevated markers of inflammation, coagulation, platelet activation and fibrinolysis. *J Hum Hypertens*. 2013; 27:368-373.
35. Martín-Ventura J, Blanco-Colio L, Tuñón J, Muñoz-García B, Madrigal-Matute J, Moreno J, et al. Biomarkers in cardiovascular medicine. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62:677–688.
36. Iacoviello L, Agnoli C, De Curtis A, Di Castelnuovo A, Giurdanella MC, Krogh V, et al. Type 1 plasminogen activator inhibitor as a common risk factor for cancer and ischaemic vascular disease: the EPICOR study. *BMJ Open*. 2013; 3: e003725.
37. Gearing AJ, Hemingway I, Pigoott R, Hughes J, Rees AJ, Cashman SJ. Soluble forms of vascular adhesion molecules, E- Selectina, ICAM-1 and VCAM-1: Pathological significance. *Ann NY Acad Sci*. 2010; 667:324-331.

*Salus online*