

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Moléculas de adhesión endoteliales ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina en pacientes con síndrome coronario agudo

Consuelo Macías^a, Rinaldo Villaescusa^a, Lázaro del Valle^a, Víctor Boffil^b, Girelda Cordero^a, Alberto Hernández^b, Porfirio Hernández^a y José Manuel Ballester^a

^aDepartamento de Inmunología. Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana. Cuba.

^bInstituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana. Cuba.

Introducción y objetivos. La respuesta inflamatoria aguda es un importante fenómeno en la patogenia del daño miocárdico durante el síndrome coronario agudo, y se ha demostrado la existencia de disfunción endotelial con resultados controvertidos. El propósito de este estudio fue determinar los valores de las moléculas de adhesión endoteliales solubles ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina en pacientes con angina inestable e infarto, comparar los resultados en ambos grupos y analizar su relación con el grado de daño miocárdico.

Método. Las concentraciones séricas de estas moléculas se estudiaron en 37 controles sanos y 43 pacientes, 32 con infarto de miocardio y 11 con angina inestable, en el momento del diagnóstico y 10 días más tarde, utilizando enzimoimmunoanálisis (ELISA) mediante estuches comerciales (R&D Systems, Reino Unido).

Resultados. Se observó un incremento significativo de la E-selectina ($p < 0,05$) en los pacientes con angina inestable en el momento del diagnóstico y 10 días más tarde. Sin embargo, en los pacientes con infarto de miocardio no se observaron diferencias significativas de las concentraciones de E-selectina en el momento de la admisión y 10 días después, al compararlos con el grupo control. Se demostró un incremento significativo de los valores de VCAM-1 en ambos grupos de pacientes y de los de ICAM-1 en el infarto de miocardio en relación con el grupo control, pero las concentraciones de VCAM-1 e ICAM-1 entre ambos grupos de pacientes en el momento de la admisión y 10 días más tarde no reveló diferencias significativas. No hubo correlación entre los valores de las moléculas de adhesión endoteliales solubles y la severidad del daño miocárdico, estimado por enzimas cardíacas y cambios electrocardiográficos.

Conclusión. Este estudio indica que los valores séricos de la E-selectina, medidos en el momento de la admisión y 10 días más tarde, podrían ser un marcador para la angina inestable y en el diagnóstico diferencial con el infarto agudo de miocardio.

Palabras clave: *Angina inestable. Infarto de miocardio. Isquemia. Endotelio.*

Correspondencia: Dra. C. Macías.
Departamento de Inmunología. Instituto de Hematología e Inmunología.
Apartado 8070. Ciudad de La Habana 10800. Cuba.
Correo electrónico: iheidir@hemato.sld.cu

Recibido el 11 de octubre de 2001.

Aceptado para su publicación el 6 de septiembre de 2002.

Endothelial Adhesion Molecules ICAM-1, VCAM-1 and E-Selectin in Patients with Acute Coronary Syndrome

Introduction and objectives. The acute inflammatory response is an important phenomenon in the pathogenesis of myocardial damage during acute coronary syndrome. Endothelial dysfunction has been found in unstable angina and acute myocardial infarction, although the results are controversial. The purpose of this study was to determine the levels of the soluble endothelial adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin, in patients with unstable angina and acute myocardial infarction, compare the results in both groups, and analyze their relation with the degree of myocardial injury.

Method. Serum concentrations of ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin were measured in 37 control subjects and 43 patients (32 with acute myocardial infarction and 11 with unstable angina). Measurements were made at the time of admission and ten days later using commercial enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (R&D Systems, UK).

Results. There was a significant increase in E-selectin ($p < 0.05$) in patients with unstable angina at admission and ten days later. In contrast, patients with acute myocardial infarction showed no significant differences in E-selectin compared with the control group at admission or ten days later. A significant increase in VCAM-1 levels was demonstrated in both groups of patients and ICAM-1 levels in acute myocardial infarction, but the concentrations of VCAM-1 and ICAM-1 in both groups of patients at admission and ten days later did not differ significantly. There was no relation between soluble endothelial adhesion molecule levels and the severity of myocardial damage estimated by cardiac enzymes or electrocardiographic changes.

Conclusion. This study indicates that serum levels of E-selectin, measured at time of admission and ten days later, could be a marker for unstable angina and might be useful in the differential diagnosis with myocardial infarction.

Key words: *Unstable angina. Myocardial infarction. Ischemia. Endothelium.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

En 1985, Bevilacqua et al¹ demostraron que las citoquinas estimulaban el endotelio, que se hacía más adhesivo para los leucocitos. Esta observación desarrolló una revolución en el entendimiento de la patogenia de la inflamación², y estudios posteriores corroboraron que el endotelio es el centro de los acontecimientos que permiten el desarrollo de la lesión inflamatoria^{2,3}.

La adhesión de los leucocitos circulantes al endotelio vascular es el paso fundamental para su extravasación durante la inflamación. Este proceso está mediado por la molécula de adhesión E-selectina. La unión firme y la migración transendotelial dependen de la interacción entre la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), la molécula de citoadhesión vascular-1 (VCAM-1) y las integrinas antígeno de función linfocitaria-1 (LFA-1, CD11a/CD18) y antígeno de activación tardía-4 (VLA-4, CD49/CD29) sobre los leucocitos^{4,5}. Las moléculas de adhesión endoteliales pueden desprenderse de la superficie celular a la circulación y sus valores solubles pueden reflejar su expresión sobre la superficie endotelial⁶. La respuesta inflamatoria aguda es un importante componente en la patogenia del daño miocárdico durante el síndrome coronario agudo⁷⁻¹⁰ y la disfunción endotelial está especialmente relacionada con el reclutamiento de los leucocitos durante la formación de la lesión aterosclerótica¹¹⁻¹³. En la práctica clínica se ha demostrado la utilidad de la detección sérica de diferentes marcadores de la inflamación, como la proteína C reactiva, el amiloide A, la troponina T y las citoquinas, como las interleucinas (IL) 1 y 6 asociadas a la patogenia del síndrome coronario agudo y su diagnóstico diferencial, por lo que algunos de ellos se han utilizado como marcadores diagnósticos y pronósticos^{8,14}. En este síndrome también se han evaluado los valores de las moléculas de adhesión endoteliales solubles, como marcadores séricos característicos de la disfunción endotelial e inflamación, con resultados controvertidos¹⁵⁻¹⁷. Por todo lo anterior, el propósito de este estudio fue determinar los valores de las moléculas de adhesión endoteliales ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina en pacientes con angina inestable (AI) e infarto agudo de miocardio (IAM) en el momento del diagnóstico (admisión) y 10 días más tarde. También se han comparado los resultados obtenidos en ambas enfermedades y se ha analizado su relación con el daño miocárdico. Asimismo, se ha determinado la participación de estos marcadores séricos y los posibles mecanismos inmunológicos asociados en la respuesta inflamatoria del síndrome coronario agudo, así como su probable papel en el diagnóstico y pronóstico de esta enfermedad en sus diferentes formas clínicas.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes y grupos de estudios

Fueron incluidos en el estudio 43 pacientes diagnosticados y tratados en el Instituto de Cardiología y

Cirugía Cardiovascular de La Habana, 31 varones y 12 mujeres (edad media, 66,4 años), 32 con IAM típico, 11 con AI y 37 sujetos sanos. Los pacientes con IAM fueron diagnosticados por historia de dolor torácico debido a isquemia prolongada (más de 30 min), cambios característicos en el electrocardiograma (alteraciones características de los segmentos T y ST y presencia de onda Q patológica [anchura 0,04 s]) y elevación de las enzimas: creatincinasa (CK total > 130 U), isoenzima MB de la CK (CK-MB) (6% de la actividad total) y transaminasa glutámico oxalacética (TGO > 29 U). El diagnóstico de AI se basó en historia de dolor torácico prolongado con alteración de la onda T o depresión del segmento ST y elevación de CK, CK-MB y TGO.

Criterios de exclusión

No se incluyó en el estudio a aquellos pacientes con historia anterior de hipertensión arterial, diabetes mellitus, dolor precordial u otro signo de isquemia cardíaca, alteraciones electrocardiográficas o diagnóstico de cardiopatía isquémica, pacientes con enfermedades asociadas que pudieran provocar alteraciones del sistema inmunológico, pacientes que en un período de 3 meses anterior al estudio hubieran recibido tratamiento con medicamentos antiinflamatorios o inmunomoduladores, así como aquellos que en el momento del diagnóstico presentaran signos y síntomas de infección u otra posible enfermedad aguda asociada.

Los individuos supuestamente sanos (donantes de sangre), sin historia de infección reciente ni tratamientos con inmunomoduladores u otros con efecto sobre el sistema inmunológico, fueron seleccionados con características similares a la muestra de pacientes, en el Banco de Sangre del Instituto de Hematología e Inmunología.

Características de la muestra

Todos los enfermos incluidos en el estudio se encontraban en un rango de edad y distribución por sexo similar al del grupo control, y los factores de riesgo comunes fueron el hábito tabáquico y la hiperlipidemia. El tratamiento médico de ambas formas clínicas del síndrome coronario agudo se basó en la administración de bloqueadores beta, bloqueadores de los canales del calcio, nitritos y aspirina. No se llevaron a cabo técnicas invasivas, como angioplastia e implantación de *stent*, ni se administró a los pacientes tratamiento fibrinolítico o antitrombótico con IAM.

Medición de las moléculas de adhesión solubles y enzimas

Las muestras de sangre se obtuvieron mediante punción de la vena anticubital en el momento de la ad-

TABLA 1. Valores de las moléculas de adhesión endoteliales solubles en la angina inestable y el infarto agudo de miocardio en el momento del diagnóstico y 10 días después

Moléculas de adhesión	Sujetos control	Angina inestable		Infarto agudo de miocardio	
		Admisión	10 días después	Admisión	10 días después
VCAM-1	15,3 ± 6,1	34,6 ± 19,8 ^{a,d}	24,4 ± 13,2 ^{a,d}	24,3 ± 14,1 ^b	25,3 ± 14,4 ^b
E-selectina	3,2 ± 1,4	5,9 ± 2,4 ^{a,e}	5,0 ± 2,4 ^{a,e}	3,8 ± 1,6 ^e	3,2 ± 1,1 ^e
ICAM-1	18,5 ± 6,9	26,6 ± 21,1	24,9 ± 10,6	27,7 ± 12,4 ^c	29,4 ± 8,8 ^c

Los valores expresan la media ± DE (ng/ml).

^ap < 0,05. ^bp < 0,01. ^cp < 0,001, cuando ambos grupos de pacientes se compararon con los controles. ^dp < 0,05, cuando los pacientes con angina se compararon en el momento de la admisión y 10 días después. ^ep < 0,05, cuando ambos grupos de pacientes se compararon en el momento de la admisión y 10 días después.

misión, antes del inicio del tratamiento y 10 días después, y depositadas en tubos de cristal sin anticoagulantes. El estudio longitudinal se realizó a los 10 días teniendo en cuenta que las citocinas plasmáticas tienen una vida media corta, que los valores de expresión de las moléculas de adhesión endoteliales solubles dependen del grado de activación del endotelio por acción de las mismas, y que la evolución de la AI es generalmente rápida y satisfactoria. Este período de tiempo permitió evaluar los valores de las moléculas de adhesión endoteliales solubles en el momento del diagnóstico y después de 10 días en caso de que existiera recuperación del flujo sanguíneo coronario.

La evolución rápida y satisfactoria de los enfermos con AI que requerían las mediciones de estas moléculas a los 10 días de evolución, así como los criterios de exclusión necesarios para este estudio, determinaron que sólo 11 enfermos con diagnóstico de AI fueran incluidos en el estudio.

Esta investigación fue aprobada por los comités de ética de ambas instituciones participantes, de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki¹⁸.

El suero fue separado por centrifugación y almacenado a -80 °C. No se utilizaron muestras lipémicas, hemolizadas o turbias ni previamente descongeladas. Las concentraciones séricas de ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina se midieron mediante estuches comerciales de enzimoanálisis (ELISA, R&D Systems, Reino Unido) y se llevaron a cabo de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ensayo se realizó por triplicado para cada muestra. Los 6 estándares y el suero control se midieron por duplicado. La sensibilidad fue 2 ng/ml (10 ng/ml) a una dilución de 1/50; 0,35 ng/ml (7 ng/ml) y 0,1 ng/ml (2 ng/ml) a una dilución de 1/20 para VCAM-1, ICAM-1 y E-selectina, respectivamente. La precisión intraensayo tuvo un coeficiente de variación de 4,6, 4,9 y 4,7% para ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina, respectivamente. La precisión interensayo tuvo un coeficiente de variación de 7,4, 8,9 y 7,4% para ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina, respectivamente.

Las concentraciones séricas de CK, CK-MB y TGO se midieron mediante estuches comerciales (Laboratory Biomedical S.A. de C.V. LABISA,

Tecnodiagnostics) de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes.

Análisis estadístico

Todos los valores fueron expresados en media ± desviación estándar ($\bar{X} \pm DE$). La evaluación estadística de las diferencias entre ambos grupos de pacientes y entre cada uno de los grupos con los controles se realizó mediante el test de la t de Student para datos no apareados. El estudio longitudinal (concentraciones en el momento de la admisión y 10 días después) en ambos grupos de pacientes se analizaron mediante el test de la t de Student para datos apareados.

Las comparaciones de los valores de las moléculas de adhesión endoteliales de los pacientes con concentraciones normales y elevadas de las enzimas cardíacas, y de los valores de las moléculas con los cambios electrocardiográficos en pacientes con IAM sin y con alteraciones de la onda Q, se efectuaron también mediante el test de la t de Student para datos no apareados. Las correlaciones entre las concentraciones de CK-MB y de TGO y las moléculas de adhesión fueron analizadas mediante un análisis de regresión lineal por el método de coeficientes de correlación de Pearson y Spearman para los pacientes con IAM y pacientes con AI, respectivamente.

RESULTADOS

En el IAM se observó un significativo incremento de ICAM-1 y VCAM-1 en el momento de la admisión y 10 días después, comparado con los controles normales. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la concentración de E-selectina respecto a los sujetos sanos. Por otro lado, los pacientes con AI presentaron un incremento significativo de las concentraciones solubles de E-selectina y VCAM-1 en el momento de la admisión y 10 días después. También se observaron valores elevados de la concentración de ICAM-1, pero los valores no revelaron diferencias significativas en relación con los sujetos control (tabla 1; figs. 1-3).

El estudio longitudinal de los pacientes con IAM no puso de manifiesto diferencias significativas. En los

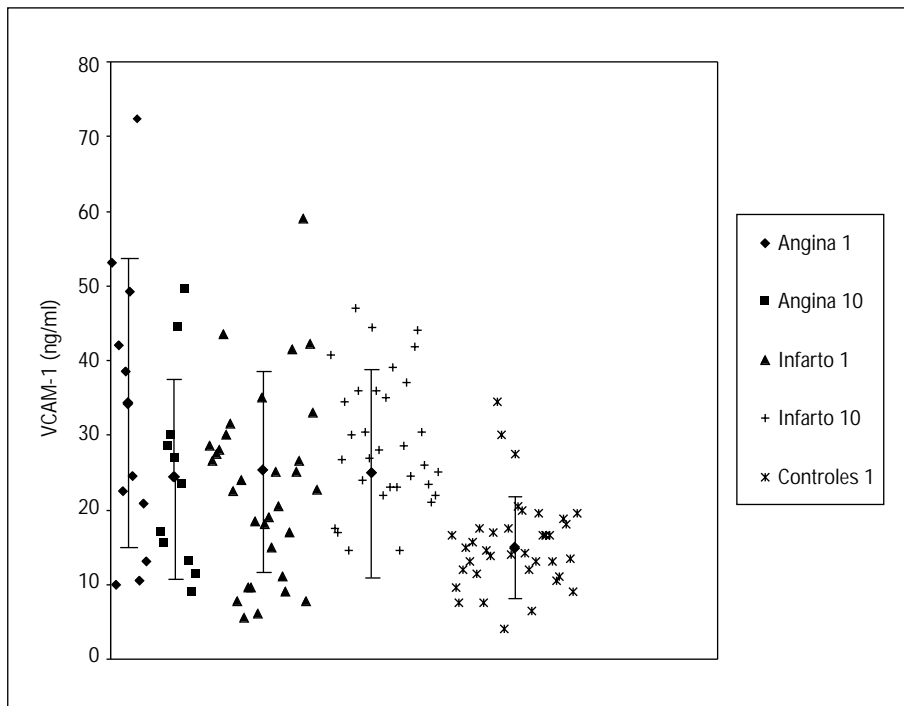


Fig. 1. Concentraciones de VCAM-1 en el momento del ingreso y a los 10 días.

pacientes con AI se apreció una disminución significativa en la concentración de VCAM-1 después de los 10 días de admisión, pero no se encontraron modificaciones significativas en las concentraciones de E-selectina e ICAM-1 (tabla 1).

La comparación entre ambos grupos de pacientes reveló que las concentraciones de VCAM-1 e ICAM-1, tanto en el momento de la admisión como 10 días

después, no presentaban diferencias significativas, pero sí existió un significativo incremento en la concentración de la molécula de E-selectina en los pacientes con AI en el momento de la admisión y 10 días después respecto a los pacientes con IAM (tabla 1).

No se apreció ninguna relación entre los valores de las moléculas de adhesión endoteliales, las alteracio-

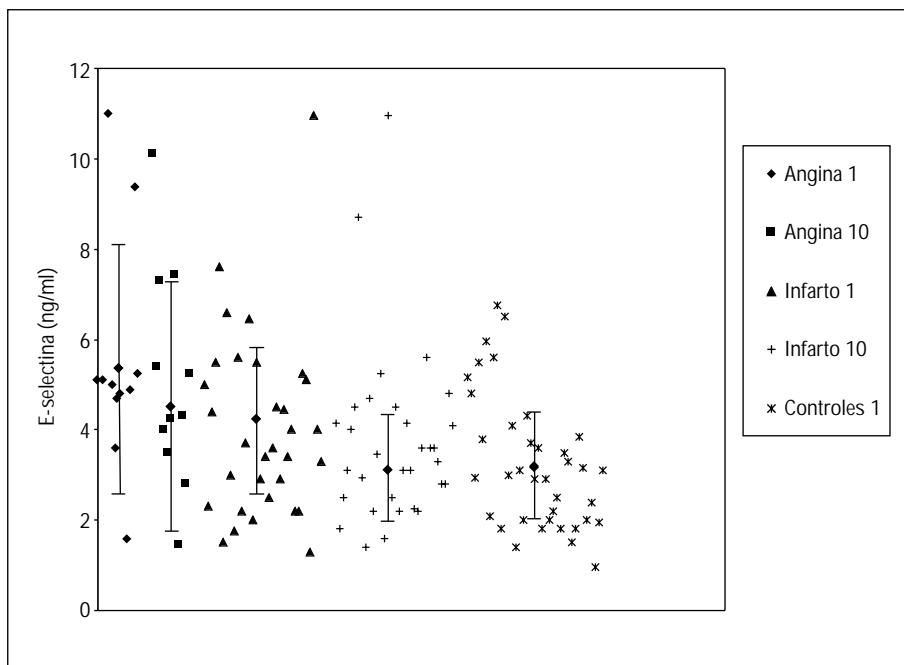


Fig. 2. Concentraciones de E-selectina en el momento del ingreso y a los 10 días.

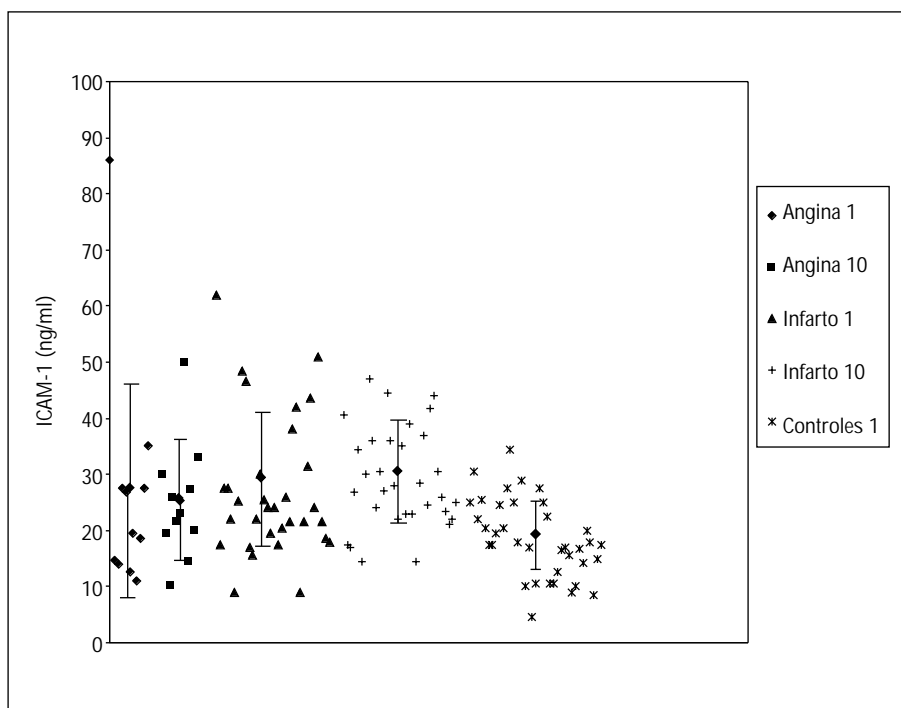


Fig. 3. Concentraciones de ICAM-1 en el momento del ingreso y a los 10 días.

TABLA 2. Comparación de los valores de moléculas de adhesión endoteliales y el estado electrocardiográfico de la onda Q en el infarto agudo de miocardio

Moléculas de adhesión	Infarto agudo de miocardio			
	Con alteración de la onda Q (n = 22)		Sin alteración de la onda Q (n = 10)	
	Diagnóstico	10 días	Diagnóstico	10 días
VCAM-1	22,5 ± 13,3	24,7 ± 15,2	30,8 ± 16,2	27,7 ± 10,9
E-selectina	3,8 ± 1,6	3,2 ± 1,1	3,5 ± 1,5	3,3 ± 1,3
ICAM-1	27,0 ± 12,5	29,6 ± 9,2	30,2 ± 12,5	28,5 ± 8,1

Los valores expresan la media ± DE (ng/ml).

nes de las enzimas cardíacas (CK-MB y TGO) y los cambios electrocardiográficos (tablas 2-4).

DISCUSIÓN

Nuestros resultados ponen de manifiesto la existencia de valores elevados de ICAM-1 y VCAM-1 soluble en pacientes con IAM, tanto en el momento de la admisión como 10 días después. Se observó un patrón característico de liberación de estas moléculas de adhesión: inicialmente estas moléculas se elevaron en la fase aguda del daño isquémico miocárdico, momento en que el flujo sanguíneo coronario está disminuido. Sin embargo, el patrón de E-selectina durante el seguimiento longitudinal difirió del patrón anteriormente descrito para las moléculas ICAM-1 y VCAM-1, ya que no reveló diferencias significativas comparado con los valores normales en el momento de la admisión y 10 días después, a pesar de la persistencia de los valores incrementados de ICAM-1 y VCAM-1. En los pacientes con AI se obtuvieron valores elevados de

TABLA 3. Comparación entre los valores de las moléculas de adhesión endoteliales y los resultados de las enzimas cardíacas en la angina inestable

Moléculas de adhesión	Angina inestable							
	Transaminasa glutamicooxalacética				CK-MB			
	Elevadas (n = 2)		Normales (n = 9)		Elevadas (n = 2)		Normales (n = 9)	
	Diagnóstico	10 días	Diagnóstico	10 días	Diagnóstico	10 días	Diagnóstico	10 días
VCAM-1	36,7 ± 13,4	33,8 ± 9,3	34,6 ± 19,8	24,4 ± 13,2	36,7 ± 13,4	33,8 ± 9,3	34,6 ± 19,8	24,4 ± 13,2
E-selectina	4,4 ± 0,7	3,9 ± 0,3	5,9 ± 2,4	5,0 ± 2,4	4,4 ± 0,7	3,9 ± 0,3	5,9 ± 2,4	5,0 ± 2,4
ICAM-1	22,2 ± 8,4	23,5 ± 2,2	26,6 ± 3,4	24,9 ± 10,6	22,2 ± 8,4	23,5 ± 2,2	26,6 ± 21,1	24,9 ± 10,6

Los valores expresan la media ± DE (ng/ml).

TABLA 4. Comparación entre los valores de moléculas de adhesión endoteliales solubles y los resultados de las enzimas cardíacas en el infarto agudo de miocardio

Moléculas de adhesión	Infarto agudo de miocardio							
	Transaminasa glutamicooxalacética				CK-MB			
	Elevadas (n = 20)		Normales (n = 12)		Elevadas (n = 24)		Normales (n = 8)	
	Diagnóstico	10 días	Diagnóstico	10 días	Diagnóstico	10 días	Diagnóstico	10 días
VCAM-1	24,0 ± 14,3	25,6 ± 4,7	21,3 ± 13,6	23,7 ± 13,2	23,4 ± 14,4	25,0 ± 14,7	23,7 ± 13,5	24,9 ± 12,8
E-selectina	3,9 ± 1,6	3,2 ± 1,1	3,6 ± 1,4	3,2 ± 1,2	3,8 ± 1,6	3,1 ± 1,1	3,4 ± 1,1	3,2 ± 1,2
ICAM-1	27,5 ± 12,3	30,0 ± 9,1	26,8 ± 9,2	30,6 ± 8,7	27,4 ± 12,1	29,8 ± 9,0	27,1 ± 10,6	29,0 ± 8,0

Los valores expresan la media ± DE (ng/ml).

VCAM-1, ICAM-1 y E-selectina en el momento de la admisión y 10 días después, pero los valores obtenidos de ICAM-1 no demostraron diferencias significativas respecto a los controles normales y a los pacientes con IM.

ICAM-1

Con anterioridad se ha comunicado la existencia de valores elevados de ICAM-1 en el IAM^{15,16,19} y en la AI^{17,20-22}. En un estudio reciente se comunicó que pacientes con IAM presentaron concentraciones elevadas de ICAM-1 y E-selectina en la circulación periférica, pero los valores de E-selectina alcanzaron sus valores máximos entre las 4 y las 6 h posteriores a la admisión, retornando a sus valores basales a las 24 h¹⁵. Los estudios *in vitro* también han demostrado diferencias en la cinética de la expresión endotelial de la E-selectina e ICAM-1²³. Sin embargo, otros estudios no han encontrado un incremento de la E-selectina en el IAM^{16,17}.

La activación de la microcirculación es el principal componente de la respuesta inflamatoria. El endotelio vascular desarrolla y expresa moléculas que inician la inmigración local de leucocitos^{24,25}. La molécula ICAM-1 puede ser liberada (específica e inespecíficamente) por el tejido dañado o inflamado, como consecuencia de una proteólisis inespecífica²⁶. Esta observación podría explicar los valores elevados de ICAM-1 en pacientes con síndrome coronario agudo y sus concentraciones más elevadas en el IAM.

VCAM-1

VCAM-1 es expresada por el endotelio arterial en las lesiones ateroscleróticas tempranas en un modelo experimental de aterosclerosis en conejo (conejo Watanabe), y podría ser responsable de la atracción de las células mononucleares que desarrollan la lesión aterosclerótica¹². Otros autores han demostrado con anterioridad que VCAM-1 es expresada ampliamente sobre células endoteliales de arterias ocluidas durante la aterosclerosis acelerada²⁷. La aterosclerosis coronaria es la causa más frecuente de enfermedad cardíaca

por isquemia y la rotura de las placas por trombosis es la principal causa de los síndromes coronarios agudos, como AI, IAM y muerte súbita²⁸. Estas observaciones podrían explicar la elevada concentración de VCAM-1 en los síndromes coronarios agudos y la existencia de una significativa disminución en las concentraciones séricas de esta molécula 10 días después en la AI, cuando el flujo sanguíneo coronario ha mejorado.

E-selectina

Nuestros resultados demuestran un significativo incremento de la concentración de E-selectina en el grupo de pacientes con AI en el momento de la admisión y 10 días después. La E-selectina es particularmente interesante debido a que se encuentra sólo en el endotelio activado, en contraste con otras moléculas de adhesión, que tienen una distribución tisular más amplia. La demostración de E-selectina soluble en la sangre se puede considerar, por tanto, una evidencia concluyente de activación endotelial. Esta molécula de adhesión es biológicamente activa mediando la adhesión de neutrófilos a la superficie endotelial, así como de monocitos, eosinófilos, basófilos y células *natural-killer*^{3,29}. La E-selectina facilita la fase temprana de adhesión de los polimorfonucleares a la célula endotelial, constituyendo un marcador sérico temprano de la respuesta inflamatoria y promoviendo el daño celular por isquemia^{30,31}. Episodios de isquemia breve durante la angioplastia coronaria permiten el estímulo soluble capaz de inducir la expresión de integrinas en el neutrófilo^{32,33}, y también se ha observado en estudios realizados en pacientes con AI que la aparición del dolor torácico después de las 48 h de la angiografía coronaria está relacionada con valores significativamente más altos de activación del neutrófilo, sugiriendo que el grado de activación está relacionado con próximos episodios de angina en reposo³².

Por otra parte, las concentraciones de interleucina-1 beta (IL-1β) se han encontrado elevadas en los pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, en particular en aquellos con enfermedad arterial coronaria mínima y angina³⁴. La función precisa de la IL-1β en la enfer-

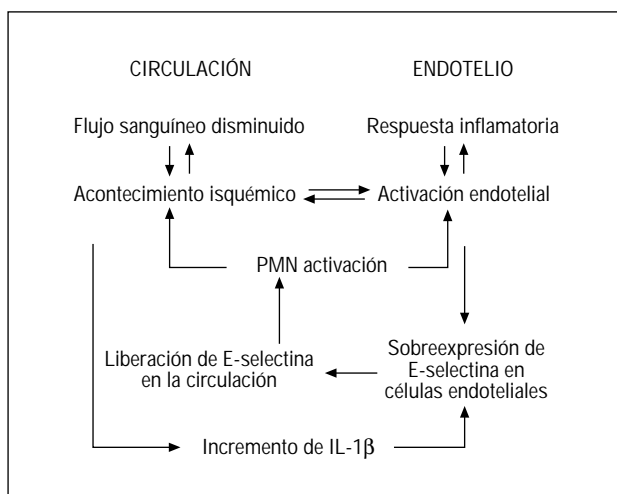


Fig. 4. Mecanismo secuencial en el que se observa cómo una reacción de activación endotelial podría prolongar los elevados valores de E-selectina soluble en la sangre.

medad arterial coronaria permanece indeterminada, pero durante la respuesta inflamatoria, las células endoteliales expresan E-selectina en respuesta a la IL-1^{34,35}. Teniendo en cuenta estas evidencias, los episodios isquémicos podrían actuar como desencadenantes de un mecanismo secuencial representado por la activación endotelial con expresión de E-selectina y su liberación a la sangre, valores incrementados de IL-1 β que promueven la expresión de E-selectina por las células endoteliales y activación de los neutrófilos por la E-selectina soluble, provocando daño celular isquémico y, en consecuencia, una mayor liberación de E-selectina por la célula endotelial activada (fig. 4). Probablemente, estas reacciones integradas podrían explicar por qué la E-selectina se comporta de una manera diferente a la descrita por algunos autores¹⁵ para el IAM.

Diferentes hallazgos encontrados por otros autores facilitan la comprensión de nuestros resultados si consideramos que el IAM conlleva una respuesta inflamatoria mayor que la AI^{14,16,17,36-38} y que ésta se asocia a un mecanismo inflamatorio no relacionado con la presencia de necrosis ni con la extensión de las lesiones coronarias⁸.

Relación con el grado de daño miocárdico

En nuestro estudio no se pudo demostrar la existencia de ninguna relación entre los valores incrementados de las moléculas de adhesión y los resultados de las enzimas cardíacas y los cambios electrocardiográficos. Esto sugiere que la presencia de concentraciones elevadas de las moléculas de adhesión no está asociada a la severidad del daño miocárdico, medido al menos por estos parámetros en el síndrome coronario agudo, lo que concuerda con lo señalado por diversos

autores para otros marcadores séricos relacionados con el diagnóstico y pronóstico del mismo^{8,38} y con la evidencia de que elevaciones específicas de los valores de E-selectina podrían indicar activación o daño del endotelio como componente particular de un proceso patológico determinado²⁹.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio sugiere que los valores elevados de la molécula de adhesión endotelial E-selectina medida en el momento de la admisión y días más tarde podría ser un marcador para la AI y ser útil en el diagnóstico diferencial con el IAM para complementar la información de las pruebas convencionales. No obstante, se requieren otros estudios que proporcionen una mayor claridad sobre el valor real de las concentraciones incrementadas de E-selectina en el diagnóstico de la AI y su diagnóstico diferencial con el IAM, así como su correlación con otros marcadores séricos de conocido valor en el diagnóstico del síndrome coronario agudo, como la PCR y la troponina T, lo que podría proporcionar de un instrumento de valor en el pronóstico de los pacientes con enfermedades coronarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bevilacqua MP. Endothelial leukocyte adhesion molecules. *Ann Rev Immunol* 1993;11:767-804.
2. Pober JS, Cotran RS. The role of endothelial cells in inflammation. *Transplantation* 1990;50:537-44.
3. Hakkert BC, Kuipers TW, Leeuwenberg JFM, Van Mourik JA, Ross D. Neutrophil and monocyte adherence to and migration across monolayers of cytokine-activated endothelial cells: the contribution of CD18, ELAM-1, VLA-4. *Blood* 1991;78:2721-6.
4. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994;76:301-14.
5. Hogg N, Berlin C. Structure and function of adhesion receptors in leukocyte trafficking. *Immunology Today* 1995;16:327-9.
6. Mrowka C. Detection of circulating adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1 and E-Selectin a in Weneger's granulomatosis, systemic lupus erythematosus and chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1995;43:288-96.
7. Entman ML, Ballantyne CM. Inflammation in acute coronary syndromes. *Circulation* 1993;22:800-3.
8. Liuzzo G, Biasucci LM, Callimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-24.
9. Fuster V, Badimón L. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-50.
10. Sluiter W. Leukocyte adhesion molecules on the vascular endothelium: their role in the pathogenesis of cardiovascular disease and the mechanism underlying their expression. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22(Suppl 4):537-44.
11. Wang X. Interleukin-1 beta induces expression of adhesion molecules in human vascular smooth muscle cells and enhances adhesion of leukocytes to smooth muscle cells. *Atherosclerosis*

Macías C, et al. Moléculas de adhesión endoteliales en el síndrome coronario agudo

- 1995;115:89-98.
12. Gimbrone MA. Vascular endothelium: an integrator of pathophysiologic stimuli in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995;75:678-708.
 13. Jerzak P. The role of adhesion molecules in the immunopathogenesis of atherosclerosis. *Pol Tyg Lek* 1994;49:357-9.
 14. Bazzino O. Valor pronóstico de la proteína C reactiva en la angina inestable. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1-6.
 15. Yi-Heng Li, Jeng-Kai T, Wei-Chun T, Liang-Miin T, Li-Jen L, Jyh-Hong Ch. Elevation of soluble adhesion molecules is associated with the severity of myocardial damage in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;80:1218-21.
 16. Shyu KG, Chang H, Lin CC, Kuan P. Circulating intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin in patients with acute coronary syndrome. *Chest* 1996;77:543-9.
 17. Mulvihill N, Foley JB, Ghaisas N, Murphy R, Crean P, Walsh M. Early temporal expression of soluble cellular adhesion molecules in patients with unstable angina and subendocardial myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83:1265-7.
 18. World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *Cardiovasc Res* 1997;35:2-3.
 19. Wallen NH, Held C, Rehnquist N, Hjendahl P. Elevated serum intercellular adhesion molecule-1 and vascular adhesion molecule-1 among patients with stable angina pectoris who suffer cardiovascular death or non-fatal myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;20:990-1.
 20. Ghaisas NK, Shahi CN, Foley B, Murphy R, Crean P, Walsh M. Elevated levels of circulating soluble adhesion molecules in peripheral blood of patients with Unstable Angina. *Am J Cardiol* 1997;80:617-9.
 21. Mulvihill NT, Foley JB, Murphy RT, Curtin R, Crean PA, Walsh M. Risk stratification in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction using adhesion molecules. *Heart* 2001;85:623-7.
 22. Mulvihill NT, Foley JB, Murphy R, Crean P, Walsh M. Evidence of prolonged inflammation in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1210-6.
 23. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994;84:2068-101.
 24. Kinlay S, Selwyn AP, Libby P, Ganz P. Inflammation, the endothelium, and the acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32(Suppl 3):S62-6.
 25. Ikeda U, Takahashi M, Shimada K. Monocyte-endothelial cell interaction in atherogenesis and thrombosis. *Clin Cardiol* 1998;21:11-4.
 26. Rothlein R, Mainolfi EA, Czajkowski M, Marlin SD. A form of circulating ICAM-1 in human serum. *J Immunol* 1991;147:3788-93.
 27. Koskinen PK, Lemstrom KB. Adhesion molecule P-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 in enhanced heart allograft arteriosclerosis in the rat. *Circulation* 1997;95:191-6.
 28. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
 29. Bevilacqua MP, Nelson RM. Selectins. *J Clin Invest* 1993;91:379-87.
 30. Zhang RL, Chopp M, Zhang ZG, Phillips ML, Rosenbloom CL, Cruz R, et al. E-selectin in focal cerebral ischemia and reperfusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:1126-36.
 31. Lucchesi BR, Werns SW, Fantone JC. The role of the neutrophil and free radicals in ischemic myocardial injury. *J Mol Cell Cardiol* 1989;21:1241-51.
 32. De Servi S, Mazzone A, Ricevuti G, Mazzucchelli I, Fossati G, Gritti D, et al. Clinical and angiographic correlates leukocyte activation in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1146-50.
 33. Siminiak T, Flores NA, Sheridan DJ. Neutrophil interactions with endothelium and platelets possible role in the development of cardiovascular injury. *Br Heart J* 1995;74:625-30.
 34. Hasdai D, Scheinowitz M, Leibovitz E, Sclarovsky S, Eldar M, Barak V. Increased serum concentrations of interleukin-1 β in patients with coronary artery disease. *Heart* 1996;76:24-8.
 35. Pober JS, Gimbrone MA. Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin-1, tumor necrosis factor and immune interferon. *J Immunol* 1986;243:1160-5.
 36. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *Circulation* 1994;90:775-8.
 37. Jude B, Agraou B, McFadden EP, Susen S, Bauters C, Lepelley P, et al. Evidence for time dependent activation of monocytes in the systemic circulation in unstable angina but not in acute myocardial infarction or in stable angina. *Circulation* 1994;90:1662-8.
 38. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Attamura S, Caliguri G, Monaco C, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996;94:874-7.