

11205  
120



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
CURSO DE ESPECIALIZACION EN CARDIOLOGIA CLINICA

ICAM-1 Y SU RELACION CON LA CONCENTRACION  
DE HOMOCISTEINA EN PACIENTES CON INFARTO  
MIOCARDICO

**TESIS DE POSGRADO**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA CLINICA**  
P R E S E N T A :  
**DR. RAUL SOTO LICONA**

ASESOR DE TESIS DR. ARMANDO MANSILLA OLIVARES



**IMSS**

MEXICO, D. F.,

FEBRERO DEL 2002.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*Argüero*

DR RUBEN ARGUERO SANCHEZ

DIRECTOR DEL HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA DEL C M N SIGLO XXI

*[Signature]*

DR ARMANDO MANSILLA OLIVARES

JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN BIOMOLECULAR EN CARDIOLOGÍA  
SECRETARIO GENERAL DE COMITÉ CIENTÍFICO DEL HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA DEL  
C M N SIGLO XXI

*[Signature]*

DR RODOLFO CASTAÑO GUERRA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA DEL HOSPITAL DE  
CARDIOLOGÍA DEL C M N SIGLO XXI

DR RAUL SOTO LICONA

RESIDENTE DEL TERCER AÑO DEL CURSO DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA

NUMERO DE PROTOCOLO

052801/20

*[Signature]*



HOSP DE CARDIOLOGIA  
C.M.N. SIGLO XXI  
DIV DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACION



SUBDIRECCION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## AGRADECIMIENTOS

A todos y cada uno de los médicos del hospital de cardiología de Centro Medico Nacional Siglo XXI, que hicieron posible que llegara a mi meta, quienes me brindaron desinteresadamente sus conocimientos, experiencia y sentido humanitario, pero muy en especial al Dr Armando Mansilla Olivares quien día con día me impulso a seguir siempre adelante con sus inigualables consejos, siendo un gran ejemplo de superación, sin cuya ayuda no hubiera sido posible la realización de este trabajo, pero sobre todo por ser un gran "AMIGO"

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DEDICATORIA

A DIOS, por haberme señalado el camino que debería seguir y por haberme permitido llegar hasta esta meta que hoy culmina

A MIS PADRES, por sus innumerables esfuerzos y sacrificios por hacer de mi lo que soy hoy en día.

A MI ESPOSA, MARIA DE LOS ANGELES, con quien he compartido estos cinco años de residencia y aún en momentos más difíciles siempre ha estado apoyándome

A MI PEQUEÑA HIJA, LAURA ITZEL, en quien he experimentado la maravilla de la vida, solo con ver sus ojos

A LOS PACIENTES, libros siempre abiertos, en quienes aprendí que todavía hay mucho que aprender

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESUMEN

**TITULO** ICAM-1 y su relación con la concentración de homocisteína en pacientes con infarto miocárdico

**OBJETIVO** Determinar la relación que existe entre homocisteína (tHcy) y la inducción de ICAM-1 (intercellular adhesión molecule-1) en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

**MATERIAL Y METODOS** En el Hospital de Cardiología del CMN SXXI se estudiaron 5 pacientes con infarto miocárdico, en los que se determinó en plasma la concentración de homocisteína (tHcy) y de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) en condiciones basales, 8 hrs después de una carga de metionina y 14 días después de tratamiento con Ac Fólico y cianocobalamina. Los resultados se sometieron a análisis de varianza y comparación de medias.

**RESULTADOS** La prueba "F" mostró diferencia significativa entre las columnas ( $p < 0.001$ ), por lo que se aplicó la prueba de "t" para muestras pequeñas, encontrando una  $p < 0.05$  cuando se compararon los grupos de tHcy basal-tHcy post-tratamiento y una  $p < 0.001$  cuando se compararon los grupos ICAM-1 basal-ICAM-1 post-tratamiento.

**DISCUSIÓN** Esta es la primera vez que se intenta relacionar el incremento en la producción y quizá en la función de la homocisteína, con la inducción y expresión anormal de ICAM-1, como factor relacionado con el desarrollo de aterosclerosis. A pesar de que ninguno de nuestros pacientes cursaba con más de  $15 \mu\text{g/l}$  de homocisteína, resulta evidente la relación que existe entre el incremento de este metabolito e ICAM-1. Ante estas circunstancias, dejamos abierta la posibilidad de que la homocisteína por sí misma, sea capaz de modificar la decodificación de proteínas que alteren la función del endotelio vascular y faciliten el desarrollo de aterosclerosis.

**Palabras clave** Homocisteína, molécula de adhesión intercelular-1, aterosclerosis, Infarto miocárdico



## **SUMMARY**

**TITLE** ICAM-1 and their relationship with the homocysteine concentration in patient with myocardial infarction

**OBJECTIVE** Determines the relation ship that exists between homocysteine (tHcy) and the induction of ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) in patient with coronary arterial disease

**MATERIAL AND METHODS** In the Hospital of Cardiology of the National Medical Center XXI 5 patients they were studied with myocardial infarction, in those that you determines in plasma the tHcy concentration and of the intercellular adhesion molecule -1 (ICAM-1) under conditions basal , 8 hours after charge to methionine and 14 days after of treatment with folic acid and cyanocobalamine The results you compared to variance analysis and comparison of stockings

**RESULTS** The test " F" it showed significant difference among the columns ( $p < 0.001$ ), for what it applies the test of " t" for small samples, finding to  $p < 0.05$  when compared the groups of tHcy basal tHcy post-treatment and to  $p < 0.001$  when the groups of ICAM-1 basal ICAM-1 post-treatment were compared

**DISCUSSION** This the first occasion that be related the increment in the production and the function of the homocysteine, with the induction and abnormal expression of ICAM-1, such as factor related in the atherosclerosis development Although none of our patients studied coursed with more of  $15 \mu\text{g/l}$  homocysteine, outcome evident the relationship that exists between the increment of this metabolite and ICAM-1. Before this circumstance, we leave open the possibility that the tHcy for if same, be able to modify the decoding of proteins that they alter the function of the vascular endothelium and facilitates the atherosclerosis development



Key Words Homocysteine, Intercellular adhesion molecule 1, atherosclerosis, Myocardial infarction

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbi-mortalidad en los EEUU y países industrializados. Actualmente, mas de 10 millones de estadounidenses padecen alguna forma de cardiopatía coronaria sintomática<sup>1</sup>. Los estudios de autopsia de victimas de accidentes han demostrado desde un punto de vista histológico la presencia de aterosclerosis coronaria en un 50 a 75% de hombres jóvenes, de los que 5 a 10% presentaban estenosis grave<sup>2</sup>. Por décadas se ha estudiado el papel que tiene el genero, la edad, el tabaquismo, la hipertensión arterial sistémica, la obesidad, la diabetes mellitus y fracciones de lípidos en sangre, señalándose a estos como los principales factores de riesgo vascular, sin embargo, un porcentaje variable de pacientes con enfermedad coronaria, no cuenta con estos antecedentes<sup>3</sup>, por lo que es necesario determinar, que otros factores de riesgo pudieran participar en el desarrollo de la enfermedad aterosclerosa. Con los avances de la investigación en la etiopatogenia de las enfermedades cardiovasculares enfocadas al daño coronario, se conocen ahora nuevos mecanismos de lesion vascular<sup>4,5</sup>. Uno de estos avances es el descubrimiento de la homocisteína, misma que se ha relacionado con enfermedad vascular prematura, considerándose la posibilidad de que se trate de otro factor de riesgo independiente. De hecho McCully en 1969, describió la relación entre hiperhomocisteinemia y el desarrollo de aterosclerosis<sup>6</sup>, sin embargo, fue hasta 1976 cuando Wilcken & Wilcken, demostraron la relación entre hiperhomocisteinemia moderada y enfermedad aterosclerosa corroborada angiográficamente<sup>7</sup>.

La homocisteína es un aminoácido derivado de la desmetilación de la metionina de la dieta, ya que es abundante en las proteínas animales. Una vez que a alcanzado el espacio intravascular, se distribuye en cuatro formas. 1 aproximadamente el 1% circula como un tiol



Key Words Homocysteine, Intercellular adhesion molecule 1, atherosclerosis, Myocardial infarction

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbi-mortalidad en los EEUU y países industrializados. Actualmente, más de 10 millones de estadounidenses padecen alguna forma de cardiopatía coronaria sintomática<sup>1</sup>. Los estudios de autopsia de víctimas de accidentes han demostrado desde un punto de vista histológico la presencia de aterosclerosis coronaria en un 50 a 75% de hombres jóvenes, de los que 5 a 10% presentaban estenosis grave<sup>2</sup>. Por décadas se ha estudiado el papel que tiene el género, la edad, el tabaquismo, la hipertensión arterial sistémica, la obesidad, la diabetes mellitus y fracciones de lípidos en sangre, señalándose a estos como los principales factores de riesgo vascular, sin embargo, un porcentaje variable de pacientes con enfermedad coronaria, no cuenta con estos antecedentes<sup>3</sup>, por lo que es necesario determinar, que otros factores de riesgo pudieran participar en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. Con los avances de la investigación en la etiopatogenia de las enfermedades cardiovasculares enfocadas al daño coronario, se conocen ahora nuevos mecanismos de lesión vascular<sup>4,5</sup>. Uno de estos avances es el descubrimiento de la homocisteína, misma que se ha relacionado con enfermedad vascular prematura, considerándose la posibilidad de que se trate de otro factor de riesgo independiente. De hecho McCully en 1969, describió la relación entre hiperhomocisteinemia y el desarrollo de aterosclerosis<sup>6</sup>, sin embargo, fue hasta 1976 cuando Wilcken & Wilcken, demostraron la relación entre hiperhomocisteinemia moderada y enfermedad aterosclerótica corroborada angiográficamente<sup>7</sup>.

La homocisteína es un aminoácido derivado de la desmetilación de la metionina de la dieta, ya que es abundante en las proteínas animales. Una vez que ha alcanzado el espacio intravascular, se distribuye en cuatro formas. 1 aproximadamente el 1% circula como un tiol



libre, 2 entre el 70 y el 80% se encuentra como disulfuro ligado a las proteínas del plasma, especialmente a la albumina, 3 de un 20 a un 30% se encuentra en forma oxidada o como dímero de homocisteína, y 4 la fracción restante se combina con otros tioles incluyendo cisteína<sup>8</sup>. De Groot y cols, en 1993 observaron que los cultivos primarios de células endoteliales obtenidas de heterocigotos con deficiencia de cistationin  $\beta$  sintasa eran más sensibles a los daños inducidos por la homocisteína cuando se comparaban con cultivos de células endoteliales de pacientes sanos<sup>9</sup>

Algunos estudios sugieren que el daño endotelial provocado por este metabolito, aparece por diversos mecanismos, dentro de los que destacan la generación de superóxido ( $H_2O_2$ ), la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, la disminución en la síntesis de óxido nítrico (ON), ya que se ha demostrado que la homocisteína inhibe la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial, la proliferación de células del músculo liso vascular, la inhibición de la expresión de trombodulina endotelial la que además, disminuye la activación de la proteína C, la activación del factor V de la coagulación, y otros mecanismos como el bloqueo de la unión de heparan sulfato y dermatan sulfato<sup>10,11,12,13</sup>

En los últimos 15 años, se ha demostrado la correlación entre los defectos moderados del metabolismo de la homocisteína, por lo que se le considera actualmente como un factor de riesgo independiente para enfermedad arterial oclusiva<sup>14</sup> En otros estudios además, se ha observado que la hiperhomocisteinemia moderada se presenta en el 21% de pacientes jóvenes con enfermedad arterial coronaria, en el 24% de los pacientes con enfermedad vascular cerebral y en el 32% de los pacientes con enfermedad vascular periférica, después de una carga de metionina<sup>15</sup>

Si tomamos en consideración los conceptos previamente señalados, nos da la impresión, a pesar de que esto no ha sido abordado por otros investigadores, de que la homocisteína ejerce su efecto deletéreo a través de la expresión de moléculas de adhesión. Al parecer, de la adecuada función de estas estructuras moleculares intercelulares, depende la integridad y

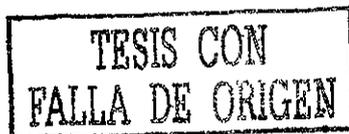


en buena parte la función del endotelio vascular Dado que son precisamente las moléculas de adhesión que pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas las que se han involucrado en la interrelación que se lleva a cabo entre las células del sistema hematopoyético y las del endotelio vascular y con base en el hecho de que la molécula de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1) es la estructura más abundante que promueve la adhesión tipo membrana-molécula de adhesión-membrana<sup>16</sup>, creemos en la posibilidad de que la expresión de esta estructura, pudiera estar influenciada por los cambios o modificaciones en las concentraciones de homocisteína

Con base en los conceptos señalados previamente, este estudio piloto ha sido diseñado no solo para calcular el tamaño de la muestra, sino para observar el contexto general de la dinámica de la homocisteína con relación a ICAM-1, partiendo de la hipótesis que señala que la elevación en las concentraciones séricas de homocisteína, se asocia con la expresión fenotípica de ICAM-1 en pacientes con infarto miocárdico

## **MATERIAL Y METODOS**

Este estudio se realizó en el hospital de cardiología del Centro Medico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), después de que el comité científico y de ética aprobaron el protocolo de investigación Se estudió a un grupo de pacientes del departamento de Cuidados Intensivos Cardiovasculares (UCICV), previo consentimiento informado y bajo la firma de autorización por parte del paciente y/o de alguno de sus familiares directos, tomando en consideración los siguientes criterios I Inclusión - de uno u otro género, con edades entre 18 y 65 años, con el diagnóstico clínico de infarto miocárdico de menos de 24 horas de evolución y sin tratamiento trombolítico II No inclusión - intolerancia a la metionina, discrasias sanguíneas, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2 descompensada, infarto miocárdico con complicaciones mecánicas y/o eléctricas, pacientes bajo tratamiento con anticonvulsivos, hormonas esteroideas,



en buena parte la función del endotelio vascular Dado que son precisamente las moléculas de adhesión que pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas las que se han involucrado en la interrelación que se lleva a cabo entre las células del sistema hematopoyético y las del endotelio vascular y con base en el hecho de que la molécula de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1) es la estructura más abundante que promueve la adhesión tipo membrana-molécula de adhesión-membrana<sup>16</sup>, creemos en la posibilidad de que la expresión de esta estructura, pudiera estar influenciada por los cambios o modificaciones en las concentraciones de homocisteína

Con base en los conceptos señalados previamente, este estudio piloto ha sido diseñado no solo para calcular el tamaño de la muestra, sino para observar el contexto general de la dinámica de la homocisteína con relación a ICAM-1, partiendo de la hipótesis que señala que la elevación en las concentraciones séricas de homocisteína, se asocia con la expresión fenotípica de ICAM-1 en pacientes con infarto miocárdico

## **MATERIAL Y METODOS**

Este estudio se realizó en el hospital de cardiología del Centro Medico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), después de que el comité científico y de ética aprobaron el protocolo de investigación Se estudió a un grupo de pacientes del departamento de Cuidados Intensivos Cardiovasculares (UCICV), previo consentimiento informado y bajo la firma de autorización por parte del paciente y/o de alguno de sus familiares directos, tomando en consideración los siguientes criterios I Inclusión - de uno u otro género, con edades entre 18 y 65 años, con el diagnóstico clínico de infarto miocárdico de menos de 24 horas de evolución y sin tratamiento trombolítico II No inclusión - intolerancia a la metionina, discrasias sanguíneas, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2 descompensada, infarto miocárdico con complicaciones mecánicas y/o eléctricas, pacientes bajo tratamiento con anticonvulsivos, hormonas esteroideas,



anticoagulantes orales y/o citotóxicos del tipo metotrexate, enfermedades crónicas consuntivas y/o hipotiroidismo III Exclusión - fallecimiento durante el estudio o retiro voluntario

Sin seguir un método de aleatorización, 5 pacientes constituyeron esta muestra, conforme ingresaban a la UCICV Tres fueron del genero masculino y 2 del femenino con una mediana de 63 años y una media de  $59.8 \pm 2.6$  años En todos ellos se estableció el diagnostico de infarto miocárdico, dos localizados en la cara anterior, 2 en la cara inferior y uno en la lateral Del grupo total, 4 pacientes eran hipertensos controlados; 2 cursaban con diabetes mellitus tipo 2 controlada, 4 presentaban el antecedente de tabaquismo y uno el de hipercolesterolemia, además, 1 de ellos tenia el antecedente previo de angina de esfuerzo

A su ingreso, una vez aprobados los criterios de inclusión y de haber solventado los de no inclusión, a todos los pacientes se les tomo una muestra para determinar en plasma, la concentración de homocisteína por un lado y la expresión fenotípica de la fracción soluble de ICAM-1 por el otro Veinticuatro horas mas tarde se les administro una carga de metionina de 100 mg/kg por vía oral en una sola toma, dentro de su dieta normal, 8 horas después, se tomaron nuevas alícuotas para la determinación de las mismas variables Posteriormente, se les prescribió tratamiento a base de 5 mg de ácido fólico y 400µg de vitamina B12 cada 24 horas por vía oral durante 14 días, después de los cuales, se tomaron nuevas alícuotas para la determinación tanto de homocisteina como de ICAM-1 soluble

Las muestras se colectaron en tubos con diluyente y dentro de los primeros 30 minutos se centrifugaron a 5000 rpm durante 10 min, evitando con ello, elevaciones falsas provocadas por hemólisis El suero se separo en 3 crió-viales de 1.5 ml cada uno y se codificaron de acuerdo al paciente Posteriormente se congelaron a  $-70^{\circ}\text{C}$  para someterlos posteriormente a cromatografía líquida de alta presión (HLPC)

Los resultados se analizaron por medio de la prueba "F" con el objeto de determinar si existía o no diferencia entre las determinaciones de las variables en estudio a su ingreso, posterior a



la administración de metionina en dosis única y después del tratamiento con ácido fólico y vitamina B12. En esta forma, se encontró una diferencia significativa entre las varianzas de cada una de las variables estudiadas con  $p < 0.001$ , tal y como se observa en la tabla 1. Con base en estos resultados, se decidió investigar la diferencia entre las medias, comparando los siguientes grupos: I homocisteína basal homocisteína pos-carga de metionina, II homocisteína basal homocisteína pos-tratamiento, III ICAM-1 basal ICAM-1 pos-carga de metionina, y finalmente IV ICAM-1 basal ICAM-1 pos-tratamiento. Como se puede observar en la tabla 2, no encontramos diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon los resultados entre homocisteína basal homocisteína pos-carga ( $p > 0.1$ ) y entre ICAM-1 basal ICAM-1 pos-carga ( $p > 0.1$ ). En cambio, cuando se compararon las medias entre los resultados de homocisteína basal homocisteína pos-tratamiento, se encontró una diferencia significativa con  $p < 0.05$ , de la misma manera se observó diferencia significativa entre las medias de ICAM-1 basal ICAM-1 pos-tratamiento con  $p < 0.001$ .

## DISCUSIÓN

Desde antes del inicio de la investigación biomolecular y actualmente con el apoyo del conocimiento que se tiene acerca de la interacción de los átomos y las moléculas, se ha descrito un grupo de proteínas de imperativa importancia en los mecanismos de interacción y comunicación intercelular, que se han agrupado dentro de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Este gran conjunto de sustancias que forman parte de la superficie celular, además de participar en el reconocimiento de los antígenos y de unirse y activar al complemento constituyendo el subgrupo de proteínas asignado con el término C-1, ejercen una acción determinante en los mecanismos de adhesión intercelular consolidando la estructura, forma y elasticidad de los tejidos<sup>16</sup>. Cuando la función de este último grupo de proteínas se altera, se pueden presentar eventos fisiopatológicos que van desde el desprendimiento de células neoplásicas de la masa tumoral original con la formación de



la administración de metionina en dosis única y después del tratamiento con ácido fólico y vitamina B12. En esta forma, se encontró una diferencia significativa entre las varianzas de cada una de las variables estudiadas con  $p < 0.001$ , tal y como se observa en la tabla 1. Con base en estos resultados, se decidió investigar la diferencia entre las medias, comparando los siguientes grupos: I homocisteína basal homocisteína pos-carga de metionina, II homocisteína basal homocisteína pos-tratamiento, III ICAM-1 basal ICAM-1 pos-carga de metionina, y finalmente IV ICAM-1 basal ICAM-1 pos-tratamiento. Como se puede observar en la tabla 2, no encontramos diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon los resultados entre homocisteína basal homocisteína pos-carga ( $p > 0.1$ ) y entre ICAM-1 basal ICAM-1 pos-carga ( $p > 0.1$ ). En cambio, cuando se compararon las medias entre los resultados de homocisteína basal homocisteína pos-tratamiento, se encontró una diferencia significativa con  $p < 0.05$ , de la misma manera se observó diferencia significativa entre las medias de ICAM-1 basal ICAM-1 pos-tratamiento con  $p < 0.001$ .

## DISCUSIÓN

Desde antes del inicio de la investigación biomolecular y actualmente con el apoyo del conocimiento que se tiene acerca de la interacción de los átomos y las moléculas, se ha descrito un grupo de proteínas de imperativa importancia en los mecanismos de interacción y comunicación intercelular, que se han agrupado dentro de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Este gran conjunto de sustancias que forman parte de la superficie celular, además de participar en el reconocimiento de los antígenos y de unirse y activar al complemento constituyendo el subgrupo de proteínas asignado con el término C-1, ejercen una acción determinante en los mecanismos de adhesión intercelular consolidando la estructura, forma y elasticidad de los tejidos<sup>16</sup>. Cuando la función de este último grupo de proteínas se altera, se pueden presentar eventos fisiopatológicos que van desde el desprendimiento de células neoplásicas de la masa tumoral original con la formación de



metástasis, hasta la defasciculación de las fibras miocárdicas con la consecuente activación de los mecanismos de apoptosis, en entidades nosológicas como la cardiomiopatía dilatada<sup>16</sup> Por otro lado, las alteraciones en la función y/o expresión de las moléculas de adhesión, también se ha relacionado con la formación de la placa aterosclerótica y con los procesos de aterosclerosis<sup>16,17</sup> Dentro del subgrupo C2 de la superfamilia de las inmunoglobulinas, destacan las proteínas CD 2, CD 56 (Neural cell adhesion molecule (NCAM)) y CD 58 (Lymphocyte cell associate function-3 (LFA-3))<sup>18</sup>. Ahora bien, de las proteínas del subgrupo C-2 que se expresan sobre la superficie endotelial, destacan:

- La molécula 1 de adhesión intercelular o CD 54 (intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1)) - Es una copia simple de uno de los genes del cromosoma 19<sup>19</sup> Tiene una magnitud de 76–114 kD, con un centro de 55 kD y 5 dominios inmunoglobulino-símil<sup>20</sup> Cuenta con 8 sitios de N-glicosilación, y además de expresarse en las células endoteliales, lo hace también en los leucocitos, fibroblastos y células epiteliales Su dominio citoplasmático es de 28 aminoácidos ricos en arginina y lisina<sup>21</sup> Presenta una bisagra entre los dominios 3 y 4 y su afinidad por los leucocitos es inversamente proporcional al grado de glicosilación de la molécula<sup>22</sup> ICAM-1 se une al citoesqueleto a través de la  $\alpha$  actina, la que a su vez sirve como estructura de anclaje entre los filamentos de actina y la membrana celular, facilitando la adherencia leucocitaria y la trasmigración de los elementos formes del tejido hemático La integrina  $\alpha_1\beta_2$  (CD 11a CD 11b/CD 18 (LFA-1)) de la superficie leucocitaria, se une al dominio 1 y 2 de ICAM-1 en la superficie de las células endoteliales De la misma forma, la integrina  $\alpha_m\beta_1$  (CD 11b/CD 18 (MAC-1, MO-1 o CR 3)) de la superficie leucocitaria, se une al dominio 3 de ICAM-1, en la superficie de las células endoteliales<sup>23,24</sup>

- ICAM-2 (CD 102) - Se trata de una copia simple de uno de los genes del cromosoma 17<sup>25</sup> Tiene una magnitud de 18 kD con un centro de 29 kD y presenta 2 dominios inmunoglobulino-símil, con 6 sitios de N-glicosilación<sup>26</sup> Se expresa en las



Cunosamente, muchas y diversas han sido las observaciones clínicas que se han descrito acerca de los inadecuadamente denominados factores de riesgo coronario, ya que ante la presencia de ellos, no solo son los vasos coronarios los afectados, sino toda la vasculatura del organismo, incluyendo el sistema venoso. Todavía aún más interesante, resulta el hecho de que a pesar de los avances en la investigación biomolecular, no se cuenta con una explicación clara que fundamente el mecanismo por el cual estos factores de riesgo, sé asocian al desarrollo de aterosclerosis, lo que deja un campo totalmente abierto para la investigación científica. La homocisteína por ejemplo, metabolito producto de la desmetilación de la metionina, fue relacionada con la producción de eventos tromboembólicos y probablemente de aterosclerosis, desde mediados del siglo XX, sin embargo, hasta el momento no se ha podido determinar el mecanismo por el cual este metabolito, contribuye a su desarrollo

En realidad, esta es la primera vez que se intenta relacionar el incremento en la producción y quizá en la función de la homocisteína, con la inducción y expresión anormal de ICAM-1, como factor probablemente involucrado con los procesos tromboembólicos y de aterosclerosis. No obstante que en ninguno de los pacientes estudiados se demostró una concentración mayor de 15µg/l de homocisteína, cifra considerada en la literatura mundial como elevada, si encontramos una relación directa entre el incremento de los niveles de este metabolito y la expresión de la fracción soluble de ICAM-1

Es evidente que este reporte no es mas que una observación, pero una observacion de la cual parte la posibilidad de que la homocisteína por sí misma, al interactuar no solo con el fibrinógeno, la fibrina y/o con la lipoproteína (a) (Lpa) pueda inducir, a través de mecanismos de transducción de la señal, la expresion de genes de respuesta inmediata que al generar la síntesis de ICAM-1, contribuya a formar parte del contexto fisiopatológico que culmina con la producción de aterosclerosis. Nuestra idea fundamental estriba en la



mecanismos de transducción de la señal, la expresión de genes de respuesta inmediata que al generar la síntesis de ICAM-1, contribuya a formar parte del contexto fisiopatológico que culmina con la producción de aterosclerosis. Nuestra idea fundamental estriba en la posibilidad de que la homocisteína, a través de modificaciones en la transducción de la señal, permita la participación de otra serie de moléculas que como las proteínas del subgrupo C2 de la superfamilia de las inmunoglobulinas o la Lpa y el fibrinógeno, puedan iniciar alteraciones en la estructura y función de las células endoteliales, que culmine con la producción de aterosclerosis<sup>27</sup>

La homocisteína, bien pudiera interactuar con las inmunoglobulinas de membrana (Igm) de las células endoteliales, las que a través de una serie de protein-quinasas del grupo de las moléculas asociadas a los Motivos de Activación del Inmunoreceptor de Tirosina Base (immunoreceptor thyrusine-based activation motif (ITAM)), transducen la señal a través de procesos de fosforilación mediados por *Syk*, *Src* y *Btk*, los que al entrar en autofosforilación, se translocan al núcleo interactuando con dominios de reconocimiento localizados en *c-fos*, *c-ras* y *c-myc*, oncogenes de respuesta inmediata, desencadenando finalmente, la síntesis proteica. Este Fenómeno culmina ya sea con la expresión de las moléculas de adhesión, la síntesis de krngles de la fibrina o de otras moléculas que promuevan el desarrollo de las primeras fases de la aterosclerosis<sup>27</sup>

En este breve trabajo, también se corroboró el efecto que otros autores han demostrado con relación a la acción que el ácido fólico y la cianocobalamina ejercen sobre la concentración de homocisteína. Sin embargo, el motivo por el cual se utilizaron estos dos fármacos, fue el de consolidar la observación de la relación directa que existe entre el incremento o decremento en la concentración de homocisteína, con el incremento o decremento en la expresión de la fracción soluble de ICAM-1. Como se puede observar, este estudio es solo una muestra piloto inicial de una investigación sólida, con la que se



intenta demostrar el papel que juega la homocisteína, en las alteraciones de la función endotelial

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1 niveles de homocisteína basales, pos-carga de metionina y pos-tratamiento con vitamina B12 y ácido fólico

Parámetro	Hcy basal	Hcy post- Carga	Hcy post- tratamiento	ICAM-1 basal	ICAM-1 postcarga	ICAM-1 posttratamiento	total	- X total
N 1	11.54	14.36	9.89	55.4	53.6	49.4		
N 2	10.98	15.67	10.01	61.2	57.8	50.01		
N 3	12.34	12.34	11.02	56.4	51.2	49.02		
N 4	13.64	13.78	9.56	62.3	58.3	48.4		
N 5	13.87	11.98	12.01	57.8	55.89	50.57		
Total	62.4	68.13	52.49	293.6	276.79	247.4	1000.81	166.8017
Media (x)	12.48	13.6260	10.4980	58.72	55.3580	49.48	200.1620	33.3603
Varianza (v)	1.6254	2.2759	1.0116	9.737	8.8203	0.7134	24.1836	4.0305
Desviación estándar	1.2749	1.5086	1.0058	3.1204	2.9699	0.8445	10.7242	1.7874
F = 678.5521    g   a    5    5.98 < 678.5521								
g   a    24    p < 0.001								
							VX² = 546.9944	DEX² = 23.3879

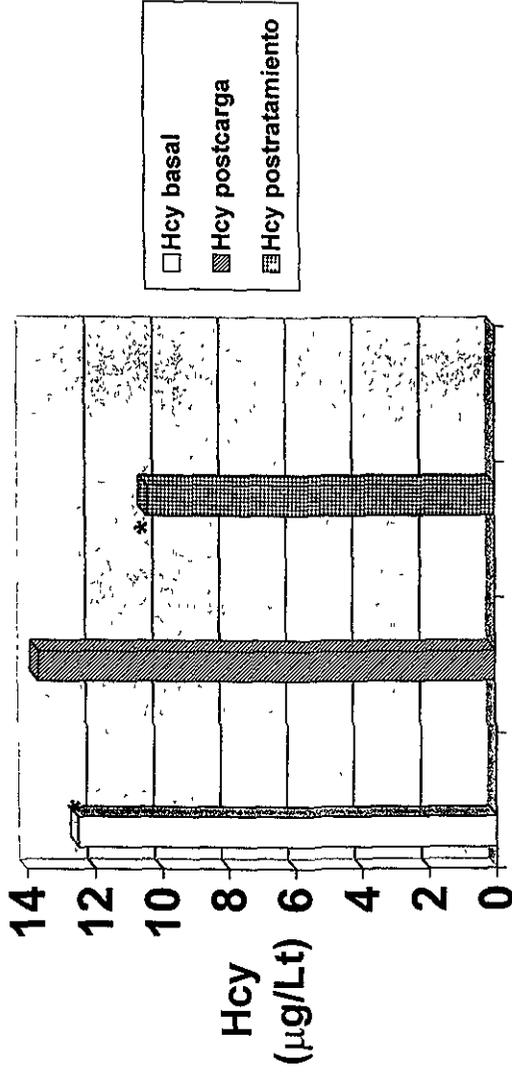
TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

Tabla 2 Diferencia de medias entre Hcy e ICAM-1 basales y postcarga de metionina y entre Hcy e ICAM-1 basales y posterior al tratamiento con ácido fólico y vitamina B12

Homocisteína basal	Homocisteína postcarga	1 860 > 1 2974	Homocisteína basal	Homocisteína posttratamiento	2 305 > 2 7292
12 48	13 62	P > 0 01	12 48	10 4980	P < 0 05
ICAM-1 basal	ICAM-1 postcarga	1 860 > 1 7451	ICAM-1 basal	ICAM-1 posttratamiento	5 041 < 16 3913
58 72	55 3580	P > 0 1	58 72	49 48	P < 0 001

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

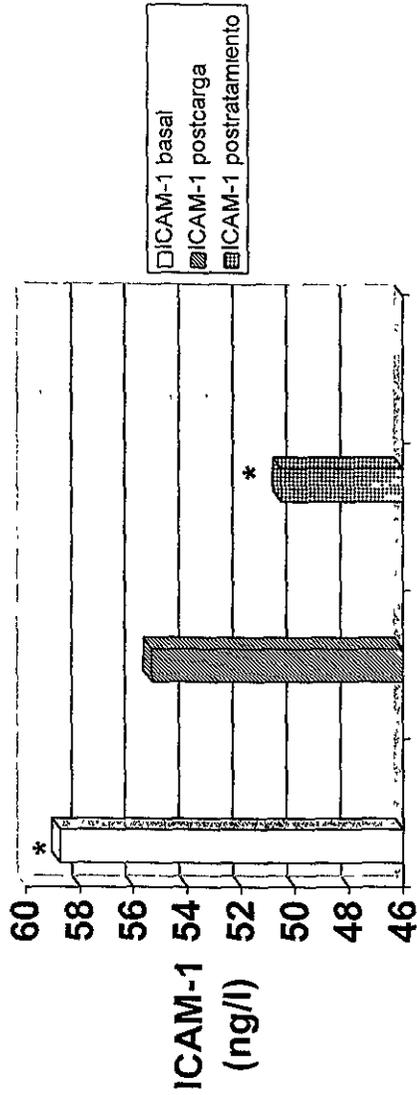
# Niveles de homocisteína (µg/Lt)



p < 0.05

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Niveles de ICAM-1 (ng/L)



p < 0.001

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

Figura 1. Diagnóstico de hiperhomocisteinemia.

Clasificación	Niveles de tHcy en plasma ( $\mu\text{g/Lt}$ )
Niveles de bajo riesgo	< 10
Niveles limítrofes	10 - 15
Hiperhomocisteinemia moderada	15 - 30
Hiperhomocisteinemia intermedia	30 - 100
Hiperhomocisteinemia severa	> 100
Postcarga de metionina	2 DE* arriba del promedio

\* Desviaciones estándar

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## BIBLIOGRAFIA

- 1 ACCSAP 2000 Vogel R, Berger H Epidemiologia y prevención de la cardiopatía coronaria Vol 1 1-48
- 2 Solber LA, Strong JP Risk factor and atherosclerotic lesion a review of autopsy studies , Arteroesclerosis 1983, 3 187-98
- 3 WHO-MONICA project Myocardial infarction and coronary deaths in the world Health Organization Monica Project Registration Procedures events rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents Circulation 1994 90 583
- 4 D'Angelo A, Selhub J Homocysteine and trombotic disease Blood 1997 , 90 1-11
- 5 Mayer E, Donald W, Jacobsen P Homocystein and coronary atherosclerosis J Am Coll Cardiol, 1996 , 27(3) 517-27
- 6 - Mc Cully KS Vascular pathology of homocysteinemia Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis , Am J Pathol 1969 56 111-128
- 7 - WilckenD, WilckenB The pathogenesis of coronary artery disease a possible role for methionina metabolism J Clin Invest, 1976, 57 1079-82
- 8 GraemeJ, EikelboomJ Homocysteina and Vascular disease Lancet 1999 , 354(9176) 407-13
- 9 De GrootPG, WilliamsC, BoersGHJ endothelial Cell dysfunction in homocystinuria Eur J Clin Invest 1983 , 13 405
- 10 NishinagaM, Ozawa, Shimada Homocysteine, a thrombogenic agent Suppresses anticoagulant heparan sulfate, expresion in cultured porcine aortic endothelial cells J Clin Invest 1993 , 92 1381-6
- 11 Outinen A, Sudesh K, Sabien L, et al Homocysteine-Induced endoplasmic reticulum stress and growth arrest leads to specific changes in gene expression in human vascular endothelial cells Blood 1999 , 94(3) 959-67
- 12 Jian W, Dudman N, Wilcken E Effects of homocysteine and related compounds on prostacyclin production by cultured human vascular endthelial cells Thromb Haemost 1993 , 6:1047-52
- 13 Stamler J, Osborne J, Jarakı O, et al Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen J Clin Invest 1993 , 91 308- Parmley WW Nonlipoprotein risk factor for coronary heart disease evaluation and management , Am J Med1997 , 102 (2A) 7-14
- 14Clarke R, Leslie D, Killian R et al Hyperhomocistinemia an independent risk factor for vascular disease N Engl J Med 1991 , 324(17) 1149-54



- 15 Wiche GN, Loscalzo J Homocysteine and atherothrombosis. *N Eng J Med* 1998; 338. 1042-50
- 16 -Kaltner H, Stierforfer B Animal Lectins as Cell Adhesion Molecules, *Acta anat* 1998;161 152-79
- 17 Timothy M, Harlan C Leukocyte-endothelial adhesion molecules; *Blood* 1994 84(4): 2068-2101
- 18 Lasky LA, Singer MS. An endothelial ligand for Lselectin is a novel mucin-like molecule, *Cell* 1992, 69 927
- 19 Katz FE, Parkar M. Chromosome mapping of cell membrane antigens expressed on activated B cell *Eur J Inmmunol* 1985, 15:103
- 20 Staunton DE, Dustin ML. The arrangement of the immunoglobulin-like domains of ICAM-1 and the binding sites for LFA-1 and rhinovirus; *Cell* 1990; 61 243
- 21 Kirchhausen T, Staunton DE. Location of the domains of ICAM-1 by immunolabeling and single-molecule electron microscopy *J Leukoc Biol* 1993, 53 342.
- 22 Diamond MS, Staunton DE. Binding of the integrin Mac-1 (CD 11b/CD 18) to the third immunoglobulin-like domain of ICAM-1 (CD 54) and its regulation by glycosylation. *Cell* 1991, 65- 961
- 23 Hogg N An integrin overview *Chem Inmmunol* 1991, 50 1
- 24 Arnaout MA. Structure and function of the leukocyte adhesion molecule CD 11/CD18 *Blood* 1990, 75 1037
- 25 Hogg N, Bates PA Structure and function of intercellular adhesion molecule-1 *Chem Inmmunol* 19991, 50 98
- 26 Staunton DE, Dustin ML, Springer TA Functional cloning of ICAM-2, a cell adhesion ligand for LFA-1 homologous to ICAM-1 *Nature* 1989; 339:61
- 27 William E, MD, Paul, MD Liping cott-Raven. B- Lymphocyte activation In *Foundamental Immunology* Anthony L DeFranco Fourth Edition, pp 225-261

21-A

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN