

ORIGINAL

## Marcadores precoces de disfunción endotelial en trastorno de estrés postraumático. Rol en la aterogénesis

Daniel Serrani Azcurra

Facultad de Psicología, Departamento de Ciencias Biológicas, Rosario, Provincia de Santa Fe, Argentina

Recibido el 15 de mayo de 2010; aceptado el 16 de septiembre de 2010  
Disponible en Internet el 24 de noviembre de 2010

### PALABRAS CLAVE

Trastorno de estrés postraumático;  
Disfunción endotelial;  
E-Selectina;  
V-CAM-1;  
S-ICAM-1

### Resumen

La asociación de enfermedades cardiovasculares, tromboembolismo y aterosclerosis se asocia significativamente con disfunción endotelial. La posibilidad de asociación de esta última con enfermedades psiquiátricas como el trastorno por estrés postraumático (TEPT) constituiría un factor de riesgo para el desarrollo de fenómenos de aterosclerosis.

**Objetivo:** Detectar una asociación significativa entre el TEPT y mayores valores de moléculas de disfunción endotelial como e-Selectina, s-ICAM-1 y v-CAM-1, en comparación con sujetos sanos sin TEPT.

**Métodos:** Se seleccionaron 24 pacientes con TEPT y 24 sujetos sanos control sin TEPT y se midieron e-Selectina, v-CAM-1 e ICAM-1 soluble en plasma en ambos grupos. Además se les administró la escala de gravedad de síntomas del trastorno por estrés postraumático y el Trauma Symptom Checklist para evaluación del TEPT.

**Resultados:** Se comprobó una asociación significativa y robusta entre e-Selectina, s-ICAM-1 y v-CAM-1 y la gravedad del TEPT.

**Conclusiones:** Hay una relación continua entre la severidad de los síntomas de TEPT y los niveles plasmáticos de marcadores de disfunción endotelial. Este vínculo puede explicar la asociación entre la probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares y aterogénesis y los eventos traumáticos conducentes a desarrollar TEPT en el nivel de la respuesta vascular inflamatoria común.

© 2010 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Post traumatic stress disorder;  
Endothelial dysfunction;  
E-Selectin;

### Early markers of endothelial dysfunction posttraumatic stress disorder. Role in atherogenesis

### Abstract

There is a strong association between cardiovascular diseases, thromboembolism, and atherosclerosis with endothelial dysfunction. The relationship of the latter with neuropsychiatric diseases such as the post traumatic stress disorder (PTSD) stands as a risk factor for the development of atherosclerotic phenomena.

Correo electrónico: danielserrani@argentina.com

V-CAM-1;  
S-ICAM-1

**Objective:** To disclose a meaningful association between PTSD and higher values of endothelial dysfunction molecules like e-Selectin, s-ICAM-1 and v-CAM-1, in comparison with healthy subjects without PTSD.

**Methods:** 24 patients with PTSD and 24 healthy subjects were selected e-Selectin, v-CAM-1 e soluble ICAM-1 levels were measured in plasma. The PTSD severity symptoms scale and the Trauma Symptom Checklist were administered to both samples.

**Results:** A meaningful and robust correlation between endothelial dysfunction markers e-Selectin, s-ICAM-1 y v-CAM-1 plasma levels and the severity of the PTSD was disclosed.

**Conclusion:** There is a continual relationship between PTSD symptoms severity and plasmatic levels of endothelial dysfunction markers. This relationship can explain the probability of developing cardiovascular diseases and atherogenesis and traumatic life events which ends up as PTSD at common grounds with inflammatory vascular response.

© 2010 SEP and SEPB. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

El cuadro de trastorno por estrés postraumático (TEPT) se caracteriza por 3 tipos de síntomas diferentes (DSM IV) a saber, experiencia recidivante del evento traumático, evitación de señales o pistas relacionadas con el mismo e hiperactivación (American Psychiatric Association, 1994). La prevalencia del TEPT es del 7,8% en la población adulta general, siendo las mujeres el doble (10,4%) de los hombres (5%). Los traumas más frecuentemente experimentados son haber sido testigo de una persona gravemente lesionada o muerta, estar involucrado en tiroteos, inundaciones o desastres naturales, haber participado en accidentes que pusieron en peligro la vida. La mayoría experimentan más de un tipo de traumas, e incluso 10% de los hombres y 6% de las mujeres refieren 4 o más durante sus vidas<sup>1</sup>. La incidencia del trastorno se duplica en pacientes que han sufrido infarto agudo de miocardio (IAM)<sup>2</sup>. Además los pacientes con TEPT tienen riesgo aumentado de enfermedades tromboembólicas<sup>3,4</sup> y de mortalidad cardiovascular<sup>5-8</sup>. Pacientes con IAM y TEPT como comorbilidad tienen mayor tasa de recaídas. TEPT y depresión pueden asociarse con enfermedad aterosclerótica a través de un estado proinflamatorio y disfunción endotelial<sup>9,10</sup>. La disfunción endotelial se puede valorar cuantificando proteínas circulantes derivadas del endotelio. Numerosas investigaciones indican varias sustancias tales como: citoquinas IL-1, IL-6 y TNF-alfa; e-Selectina (e-S), endotelina-1 (E-1); molécula de adhesión intercelular-1, 2 y 3 (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3), molécula de adhesión vascular (v-CAM-1), antígeno del factor von Willebrand (agFvW), inhibidor de la activación del plasminógeno tipo 1 y 2 (PAI-1 y PAI-2), trombosmodulina soluble, factor tisular soluble (sTF), molécula de adhesión intercelular soluble-1 (s-ICAM-1)<sup>11-24</sup>; factor inhibidor de la activación tisular (TAIF)<sup>25,26</sup>, proteína C reactiva (PCR), dimetil-arginina asimétrica (ADMA)<sup>27,28</sup>. El mecanismo propuesto es que en el lugar de la inflamación e injuria las células endoteliales expresan sTF, s-ICAM-1 y v-CAM en la superficie de la célula (fig. 1).

Aunque no se conoce con precisión el papel exacto de cada uno de los factores mencionados, todos participan en las respuestas inflamatorias y de coagulación que preceden los fenómenos aterogénicos<sup>29</sup>. En respuesta a estímulos proinflamatorios ICAM-1 media adhesión endotelial y migración leucocitaria, recluta macrófagos sobre la placa coronaria e induce fibrosis e inestabilidad de la placa. ICAM-1, v-CAM-1, PCR tienen mayor concentración en sujetos sanos

que van a tener infarto agudo de miocardio (IAM), anticipan el desarrollo de aterosclerosis carotídea junto con e-S, son mayores en pacientes que sufrieron IAM, se asocian con factores de riesgo cardiovascular, ansiedad, menores hábitos de salud y depresión, que a su vez aumentan la disfunción endotelial<sup>30,31</sup>. Esta última es el resultado de varias etapas, incluyendo aumento de IL-1, IL-6, FNT $\alpha$ , interferón; adhesión leucocitaria a células endoteliales por ICAM-1, v-CAM-1 y e-S; migración transendotelial, aumento del agFvW, activación de la cascada trombótica y formación ateromatosa<sup>32</sup>. La expresión de las ICAM, v-CAM-1 y e-S está aumentada en placas ateroscleróticas<sup>33</sup> en tanto que sus formas solubles están aumentadas en suero en condiciones que cursan con un componente inflamatorio como enfermedad arterial coronaria, esclerosis carotídea, enfermedad vascular periférica, síndrome metabólico, diabetes, hipertensión y dislipidemia<sup>34-37</sup>. La molécula de adhesión celular vascular-1 pertenece a la sub-familia  $\beta 1$  de integrinas y media la adhesión de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos al endotelio vascular, interviene en la transducción de señales y en el desarrollo de aterosclerosis y artritis reumatoide. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y las interleuquinas 1 y 4 (IL-1, IL-4) la regulan en alza<sup>38</sup>. La molécula de adhesión intracelular-1 o CD54 (ICAM-1) es una proteína transmembranal de la superfamilia de Ig, fuertemente glicosilada y

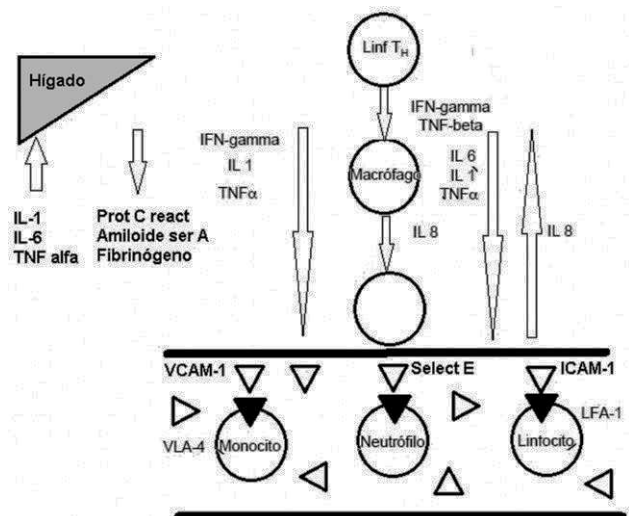


Figura 1 Mecanismo propuesto.

asociada a endotelio y leucocitos que interviene en la estabilización de interacciones intercelulares y la trans migración endotelial, la transducción de señales inmunológicas, la producción de efectos proinflamatorios y reclutamiento de quinasas como p 56 l<sup>yn</sup><sup>39</sup>. La e-Selectina (e-S) pertenece a una familia de moléculas de adhesión celular del tipo de glicoproteínas transmembranales, que se expresa en células endoteliales en respuesta a citoquinas inflamatorias como la interleuquina-1beta (IL-1 $\beta$ ), y/o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Se ha sugerido que niveles aumentados de la forma soluble de e-S (e-S-s) podrían ser marcadores específicos y precoces de endotelio vascular dañado<sup>40</sup>.

## Objetivos

Detectar una asociación significativa entre el TEPT y mayores valores de moléculas de disfunción endotelial como e-Selectina, s-ICAM-1 y v-CAM-1, en comparación con sujetos sanos sin TEPT de control. Para ello se valoró un conjunto de posibles correlaciones entre función endotelial y TEPT mediante diversas pruebas estadísticas.

## Métodos

Al ingreso al estudio, se extrajo a cada sujeto una muestra de 10 cc de sangre venosa antecubital en ayunas, entre las 8 y las 9 de la mañana y con un periodo previo de ayuno de 12 h. Las muestras fueron colocadas en tubos conteniendo citrato de sodio al 3,8% y luego centrifugadas a 2.000  $\times$  g durante 20 min a 4 °C. Posteriormente se separaron en plasma, suero y buffy coat, y almacenadas a -80 °C. Posteriormente una alícuota fue procesada para determinación de glicemia y perfil lipídico mediante método enzimático colorimétrico (BTS-330<sup>®</sup> BioSystems; Barcelona, España). Las concentraciones de s-ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular soluble-1) se determinaron mediante enzimoimmunoanálisis (enzyme-linked immunosorbent assay-ELISA, Parameter Human s-ICAM-1 Immunoassay; R&D Systems, Minneapolis, Estados Unidos). La sensibilidad del ensayo fue de 0,35 ng/ml, con un rango de valores de 2,73-49,55 ng/ml y las variabilidades intra-analítica e inter-analítica fueron del 4,8 y del 10,1%. El s-v-CAM-1 (molécula de adhesión vascular soluble 1) se midió por ELISA usando un anticuerpo monoclonal específico para s-VCAM-1 (Quantikine Human s-VCAM-1 Immunoassay; R&D Systems, Minneapolis, MN EE. UU.). El límite inferior de detección fue de 0,17-1,26 ng/ml con un rango de 0-200 ng/ml. Los coeficientes de variación intra-ensayo oscilaron entre 2,3-3,6% y los coeficientes de variación interensayo fueron de 5,5-7,8%. e-Selectina soluble se midió usando un panel enzimático cuantitativo de alta sensibilidad (Parameter Human e-Selectin Immunoassay; R&D Systems, Minneapolis, MN EE.UU.). El nivel mínimo detectable de e-Selectina fue <0,1 ng/ml y el rango del ensayo fue de 0,47-10,52 mg/ml. Los coeficientes de variación intra e inter ensayos oscilaron entre 4,7-5,0% y 5,7-8,8%, respectivamente. Las muestras de pacientes y controles se distribuyeron aleatoriamente en diferentes frascos y ensayos para prevenir errores sistemáticos de medición. Para la evaluación del TEPT se utilizó la escala de gravedad de síntomas del trastorno por estrés postraumático<sup>41</sup>. Esta escala consta de 17 ítems basados en los criterios diagnósticos del DSM IV y sirve para evaluar los

síntomas de este cuadro clínico en víctimas de sucesos traumáticos. Los ítems se agrupan en tres dominios: reexperimentación (cluster A del DSM IV), evitación (cluster B) e hiperactivación (cluster C). Los síntomas se valoran en una escala tipo Likert de 0 a 3, según frecuencia e intensidad de los síntomas. Reexperimentación consta de 5 ítems, evitación tiene 7, e hiperactivación tiene 5. Cuenta además con una subescala complementaria de manifestaciones somáticas de la ansiedad con la misma estructura que se compone de 13 ítems (rango: 0 a 39) y puede ayudar a diferenciar entre distintos tipos de víctimas y a orientar en la elección de estrategias terapéuticas. El coeficiente de fiabilidad test-retest es de 0,89 y el coeficiente alfa de 0,90. Se requiere la presencia de al menos 1 síntoma de reexperimentación, 3 de evitación y 2 de hiperactivación para cumplir los criterios de TEPT. Por otra parte, estos síntomas deben prolongarse más de 1 mes y provocar malestar clínico significativo o un deterioro social laboral o de otras áreas importantes de la vida cotidiana de la persona. La validez de contenido de esta escala, que abarca el 100% de los criterios diagnósticos del DSM IV, puede considerarse totalmente satisfactoria. La Trauma Symptom Checklist<sup>42</sup> se usó para valorar la ansiedad y la depresión, ya que con frecuencia se encuentra esta última como comorbilidad en personas con TEPT. Las propiedades psicométricas son satisfactorias con un índice  $\alpha$  de Cronbach de 0,86 para escalas de ansiedad y depresión. Ambas escalas contienen 9 ítems respectivamente cuya respuesta se valora en una escala Likert de 4 puntos desde 0 (nunca) hasta 3 (muy a menudo) arrojando un resultado global de 0 a 27.

## Sujetos

Se seleccionaron 24 pacientes de un servicio de consulta externa de psiquiatría y taller de día, con diagnóstico de TEPT que cumplieran con los criterios del DSM-IV para el diagnóstico, y un grupo de control de 24 sujetos apareados por edad y sexo y sin patología psiquiátrica, reclutados a partir de la consulta espontánea de un servicio de kinesiólogía y rehabilitación del mismo centro sanitario. El tamaño muestral se calculó para un coeficiente de correlación de Pearson entre muestras de 0,8 con un poder (1 -  $\beta$ ) de 99%, una probabilidad de error tipo I  $\alpha$  de dos lados = 0,01 y un tamaño de efecto de 0,7 para un valor de f de 0,35<sup>43</sup>. Dentro de los eventos traumáticos desencadenantes de TEPT el más frecuente fue haber sufrido un accidente. También se encontraron referencias a accidentes entre los controles pero en estos, los mismos no conducían al desarrollo de la enfermedad. Tanto los pacientes como los controles no evidenciaron problemas de salud importantes como para ser excluidos del estudio, para lo cual se los sometió a una evaluación clínica completa por dos clínicos ajenos al estudio. Los criterios de exclusión fueron historia de enfermedades cardíacas, hepáticas, renales o sistémicas, accidentes o cirugías mayores en el mes anterior al estudio, infecciones respiratorias, urinarias o gastrointestinales, así como fiebre en la semana anterior; tromboembolismo pulmonar o uso de anticoagulantes orales dentro de los últimos 3 meses; consumo de aspirinas en los últimos 10 días, embarazo o terapia hormonal. Dado que los anti-depresivos pueden modificar los niveles de marcadores

endoteliales, a los pacientes medicados con estos últimos se los sometió a un período de lavado (wash-out) de 1 mes<sup>44</sup>. Para la exclusión de trastornos psiquiátricos en controles se utilizó en M.I.N.I 5.0<sup>45</sup>. Todos los participantes dieron su consentimiento informado. Se evaluaron factores de riesgo cardiovascular y de estilo de vida como correlatos potenciales de marcadores endoteliales. Para la evaluación se les requirió a los sujetos información sobre tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes, niveles de glicemia o historia de diabetes, dislipidemia. Se calculó el índice de masa corporal como la razón entre peso en kg y altura en metros cuadrados. Se consideró la hipertensión con valores de presión sistólica (PS) > 140 mmHg, y/o presión diastólica (PD) > 90 mmHg calculada como el promedio de 3 mediciones con esfigmomanómetro con el sujeto en posición sedente. También se requirió información sobre hábitos de ejercicio, consumo de alcohol o café.

### Análisis estadísticos

Se usó el paquete estadístico SPSS 14.0 (Chicago, IL EE·UU) para los análisis. El nivel de significación se fijó en  $p \leq 0,05$ , y todos los tests fueron de dos colas. Para evitar sesgos por distribución no normal, se normalizaron los valores por transformación z antes de someterlos a análisis estadístico. Mediante este procedimiento se reemplazó cada valor original por su valor de rango z y se ajustaron las distancias escalares entre rangos para una distribución normal. Los pacientes y controles se compararon usando un diseño de caso-control apareados mediante t-tests de dos colas para variables continuas y Wilcoxon signed rank tests para variables categoriales. La asociación entre variables se estimó mediante análisis de correlación de Pearson. Se utilizó un análisis de regresión logística para determinar si la relación entre estado de enfermedad TEPT (1=TEPT, 0=control) y niveles plasmáticos de marcadores endoteliales serían afectada por ajuste de covariantes que se asocian significativamente con marcadores endoteliales en análisis de correlación. Para identificar clústers de síntomas de TEPT asociados significativamente con marcadores endoteliales con y sin ajuste para covariantes de marcadores endoteliales

se usó análisis de regresión lineal jerárquica para muestra de pacientes y controles por separado y en forma conjunta. También se determinó la significación de la diferencia para pacientes y controles en los coeficientes de correlación entre escala de TEPT y marcadores endoteliales, con y sin ajuste para covariantes.

### Resultados

No hubo diferencias significativas en los datos demográficos y clínicos entre pacientes y controles (tabla 1). No hubo historia significativa de enfermedades sistémicas, renales, hepáticas o cardíacas. El tiempo promedio entre el evento traumático y el desarrollo del TEPT fue de  $18 \pm 15$  (rango de 9–37) meses.

Los pacientes con TEPT tuvieron mayores niveles de síntomas, además de ansiedad y depresión que los controles (tabla 2).

En todos los sujetos s-ICAM, v-ICAM y e-Selectina correlacionaron con síntomas de ansiedad ( $r=0,56$ ;  $p=0,014$ ) y depresión ( $0,58$ ;  $p=0,006$ ). Escalas de ansiedad y depresión estuvieron altamente correlacionadas entre sí ( $r=0,75$ ,  $p<0,001$ ). El tiempo entre el momento del evento traumático y el inicio de los síntomas no se asoció significativamente con los marcadores endoteliales en los pacientes ( $p=0,47$ ). Los marcadores de disfunción endotelial alcanzaron valores más altos en TEPT con un efecto de tamaño importante ( $d$  de Cohen =  $0,81$ ); los valores más altos de s-ICAM en pacientes vs controles mostraron un efecto de tamaño moderado ( $d=0,65$ ) igual que e-Selectina ( $d=0,54$ ). El ajuste para s-ICAM, v-ICAM y e-Selectina por edad y ejercicios no mostró diferencias significativas entre grupos (tabla 3).

Todos los síntomas de TEPT se asocian con e-Selectina en los pacientes con TEPT (tabla 4), especialmente hiperactivación y evitación, pero no en los controles (modelo 1). Sin embargo, aunque se mantienen las pendientes, estadísticamente la significación de la asociación disminuye cuando se corrigen los datos para covariantes como edad y actividad física.

La relación entre e-Selectina y los síntomas de TEPT reexperimentación, evitación e hiperactivación, así como los totales en controles y pacientes graficados como datos

Tabla 1 Datos demográficos y médicos de TEPT y controles (media  $\pm$  DE)

	TEPT (n:24)	Controles (n:24)	Valor de p
Género	M/F (12/12)	M/F (12/12)	1,00
Años	$45 \pm 10$	$44 \pm 11$	0,773
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$24,3 \pm 2,5$	$25,2 \pm 3,7$	0,845
PS (mmHg)	$129 \pm 12$	$130 \pm 11$	0,572
PD (mmHg)	$83 \pm 11$	$84 \pm 10$	0,769
Tabaquismo (s/n)	15/9	14/10	0,677
Diabetes (s/n)	1/23	2/22	0,854
Dislipidemia (s/n)	2/22	3/21	0,749
Ejercicio (s/n)	16/8	17/7	0,834
Alcohol (s/n)	10/14	9/15	0,837
Glicemia (mmol/l)	$3,7 \pm 0,40$	$3,8 \pm 0,50$	0,745
Colesterol total (mmol/l)	$4,3 \pm 1,3$	$4,2 \pm 1,5$	0,893
HDL-colesterol (mmol/l)	$1,3 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,2$	0,956
Triglicéridos (mmol/l)	$0,67 \pm 0,23$	$0,75 \pm 0,26$	0,859

Se usó t-test para muestras apareadas o Wilcoxon signed ranks test para control de casos.

**Tabla 2** Datos psicométricos de TEPT y controles (medias y DE)

	TEPT (n=24)	Controles (n=24)	Valor de p
Re-experimentación	12 ± 1,3	3,2 ± 1,1	<0,001
Evitación	18,2 ± 2,1	10,1 ± 1,6	<0,001
Hiperactivación	11,2 ± 2,3	3,2 ± 1,5	<0,001
TSC:			
Ansiedad	22,4 ± 1,3	9,2 ± 3,1	<0,001
Depresión	17,1 ± 3,4	9,2 ± 3,1	<0,001

Los análisis usaron t-test de doble cola para caso-control apareados.

**Tabla 3** Marcadores de disfunción endotelial en TEPT y controles

	TEPT	Controles	P ajustada	P
sICAM-1 (µg/l)	259,4 (211,1–289,2)	132,3 (110,3–143,7)	0,002	<0,001
vCAM-1(µg/l)	592,7 (518,2–603,5)	422,1 (408,5–449,5)	0,011	<0,001
E-Selectina (µg/l)	54,2 (43,6–58,6)	31,8 (26,4–37-9)	0,003	<0,001

Los valores se expresan como medias y rangos intercuartiles. Se aplicó t-test para muestras pareadas y regresión logística en parejas de caso-control para comparación ajustada para covariantes (edad y ejercicio).

**Tabla 4** Modelo de regresión para e-selectina

Síntomas	Modelo 1			Modelo 2		
	Total (F1,46)	TEPT (F1,23)	Control (F1,23)	Total (F2,45)	TEPT (F2,22)	Control (F2,22)
Re-experimentación	0,49*	0,56**	0,23	0,44*	0,52**	0,31
Evitación	0,57**	0,76***	0,33	0,47*	0,69**	0,30
Hiperactivación	0,71***	0,79***	0,37	0,54*	0,62**	0,27
Total	0,68**	0,75***	0,34	0,52*	0,61**	0,30

Modelo 1: sin ajuste para covariantes; Modelo 2: ajustado para edad y actividad física. Los niveles de significación son: \*p<0,10, \*\*p<0,05, \*\*\*p<0,001. Los valores indican coeficientes β (pendiente). Las columnas indican sujetos y df.

transformados (z) permiten observar la asociación significativa entre la intensidad de síntomas en TEPT y las concentraciones de e-Selectina (fig. 2).

## Discusión

A partir de los resultados obtenidos se puede asumir la existencia de una asociación significativa entre disfunción endotelial y el TEPT, en comparación con sujetos control sin TEPT. Los pacientes tuvieron niveles más altos de e-Selectina, s-ICAM-1 y v-CAM-1, aún controlando covariables como actividad física y edad, que podrían modificar los valores de endotelinas. También se observó una asociación significativa entre los resultados de depresión y ansiedad y los valores de marcadores endoteliales, lo cual no es sorprendente dada la prevalencia de estos síntomas en el TEPT. No obstante, los síntomas de TEPT hicieron una contribución mayor a los aumentos de marcadores endoteliales que depresión y ansiedad por separado. Los síntomas de evitación e hiperactivación se relacionaron de manera robusta con endotelinas especialmente e-Selectina en

comparación con los controles. Estos hallazgos están en concordancia con otros estudios que han encontrado una asociación entre TEPT y signos de IAM, aún después de ajuste para depresión y ansiedad<sup>46</sup>. La relación positiva entre TEPT y niveles de s-ICAM-1 son robustas independientemente de corregir para edad, lo que sugiere una relación continua entre estas variables aún con síntomas moderados de TEPT, es decir que existe una asociación directa entre intensidad y severidad de síntomas de TEPT y los niveles de marcadores de disfunción endotelial, incluso en el rango de menores niveles de gravedad de síntomas. Parece surgir evidencia a favor de una respuesta aterogénica inflamatoria endotelial continua asociada a niveles crecientes de intensidad de respuestas estresoras en TEPT<sup>47</sup>. Los marcadores e-Selectina, s-ICAM-1 y v-CAM-1 estuvieron elevados independientemente del tiempo de desarrollo de síntomas, sugiriendo una base común para los efectos aterogénicos y cardiovasculares entre TEPT agudo y crónico, si bien no se puede deducir del estudio una cadena causal. El objetivo primario del estudio fue investigar la relación entre los marcadores de disfunción endotelial y TEPT, generando una base hipotética para relacionar este trastorno con enfermedades

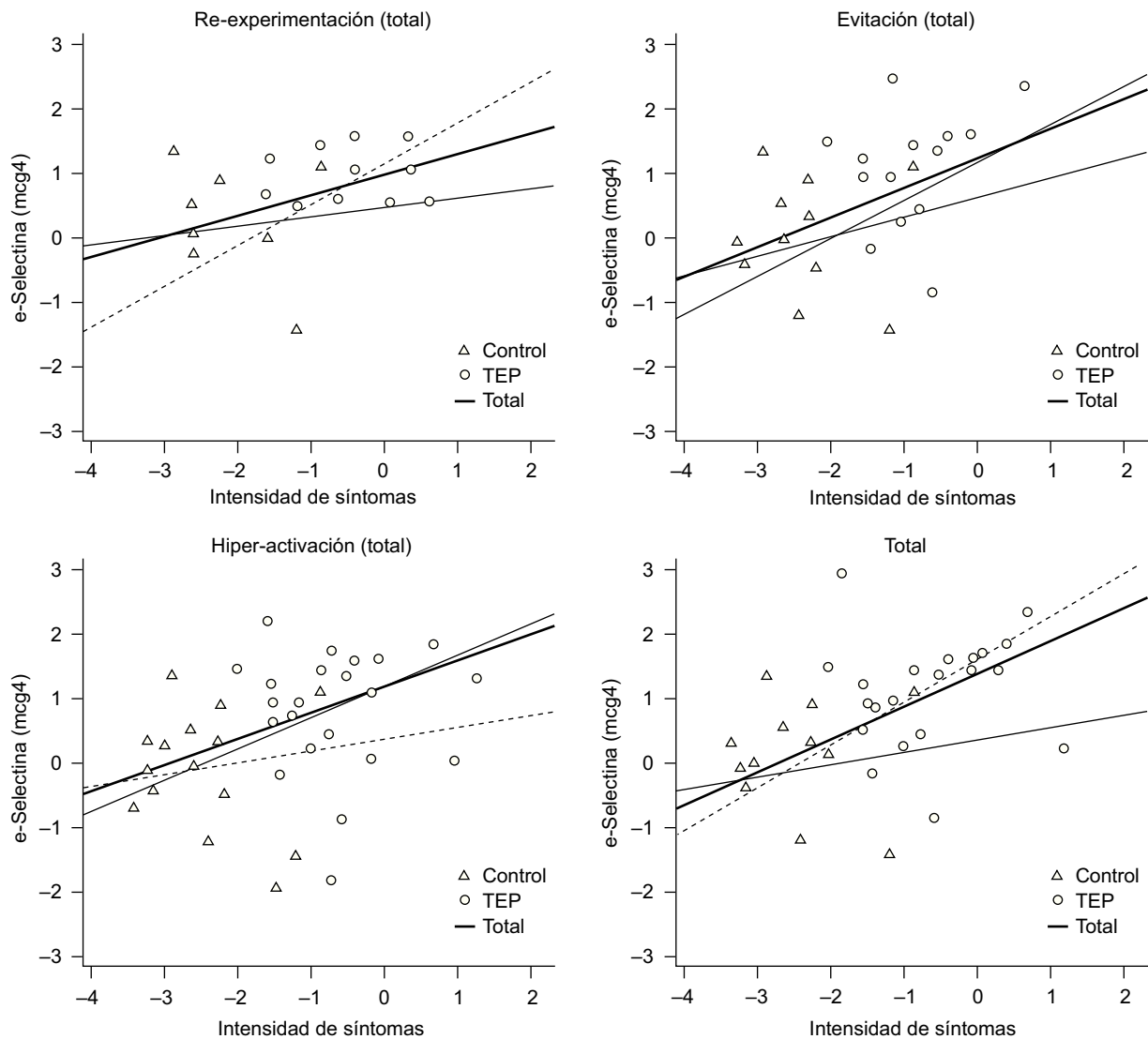


Figura 2 Asociación de e-Selectina con síntomas de TEPT (valores z).

cardiovasculares. Si bien este es un estudio transversal y no puede expresar una hipótesis longitudinal sobre los cambios a largo plazo de marcadores endoteliales, son conocidos algunos factores que influyen en su expresión a partir de estados mentales y emocionales propios del TEPT<sup>48</sup> que modifican a su vez el eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal (HHS) y el sistema nervioso simpático (SS)<sup>49</sup>. Los pacientes con TEPT tienen menores niveles de cortisol plasmático, aumento de catecolaminas en plasma y orina de 24h<sup>50</sup>, activación de células endoteliales<sup>51</sup>, hiperactividad de citoquinas<sup>52</sup>, IL-6, selectinas y factores de adhesión<sup>53</sup>. El TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ) activa los factores de transcripción nuclear AP-1, COUP-TF1, NF $\kappa$ B, STAT, los que estimulan la producción de IL-6 y factores de adhesión<sup>54</sup>, en tanto que los glucocorticoides ejercen sus efectos por dos mecanismos, genómicos y no genómicos. Entre los primeros se cuentan las retroalimentaciones negativas sobre el TNF- $\alpha$ , aumentado en TEPT<sup>55</sup> y sobre factores de activación y transcripción. Los mecanismos no genómicos generan insensibilidad a los inhibidores de transcripción genómica, modificando canales iónicos y proteínas asociadas de

membrana, e inhiben la señalización intracelular de ICAM-1 y vCAM1 y la reorganización citoesquelética necesaria para la adhesividad y movilización celular<sup>56</sup>. El SS, a partir de la noradrenalina producida en los centros A1/A2 del locus ceruleus y en el sistema nervioso autónomo central, estimula receptores endoteliales noradrenérgicos  $\beta$ <sup>57</sup> que en TEPT aumentan niveles de MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , M-CSF, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-1ra, IFN- $\gamma$  e IL-6 y disminuyen niveles de IL-4 e IL-10; incrementando la expresión de neutrófilos, monocitos, CD8<sup>+</sup>, CD2<sup>+</sup>, DC26<sup>+</sup>, CD2<sup>+</sup>, células T HLA-DR<sup>+</sup> y células B CD19<sup>+</sup>, eSelectina, ICAM-1 y vCAM1<sup>58</sup>. Además inducen un cambio de respuesta inmune de T<sub>H</sub>1 (celular) a T<sub>H</sub>2 (humoral)<sup>59</sup>. Se ha observado un aumento en valores de ICAM-1 y v-CAM-1 en adultos con eventos cardiovasculares seguidos durante períodos prolongados<sup>60</sup>, en tanto que los niveles aumentados de e-Selectina, pero no ICAM-1 o v-CAM-1, se asocian de manera independiente y robusta con factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis aórtica<sup>61</sup>. Esto indica que e-Selectina se relaciona con la fase inicial, e ICAM-1 y v-CAM-1 con la fase final de aterosclerosis, reemplazando la cascada de eventos desencadenados por

e-Selectina y v-CAM-1 por un paso único a cargo de ICAM-1<sup>62</sup>. La e-Selectina parece ser predominante en situaciones de estrés crónico, en tanto que se suma a ICAM-1 y vCAM1 en situaciones de estrés agudo sugiriendo diferentes modelos temporales de regulación. Los eventos iniciales en aterosclerosis se asocian con la expresión de moléculas de adhesión en la superficie de células endoteliales, que a su vez son inhibidas por activación de receptores de proliferación de peroxisomas, limitado la inflamación crónica mediada por vCAM1 e ICAM-1, sin afectar los fenómenos de inflamación agudos mediados por e-Selectina y la aglutinación de leucocitos<sup>63</sup>. El mismo fenómeno de altos niveles de e-Selectina se asocia con situaciones de estrés crónico<sup>64</sup>. Dado que estas modificaciones pueden responder a múltiples desencadenantes, como factores de riesgo cardiovascular, artritis reumatoidea, trastornos endocrinos y metabólicos<sup>65</sup>, incluso hábitos de salud como tabaquismo, sedentarismo, consumo de alcohol y obesidad, además de edad y género<sup>66</sup> se tuvo en cuenta aparear la muestra clínica por edad y género con controles sanos. Las limitaciones del estudio surgen de la muestra relativamente pequeña, la falta de valoración de la función endotelial por medios más precisos<sup>67</sup>, la falta de seguimiento longitudinal, y omisión de posibles factores de confusión derivados de comportamientos de riesgo no evaluados en el estudio (ej.: número de cigarrillos consumidos o ingesta de comidas con alto tenor de lípidos y sal), pero que podrían estar asociados con el comienzo de los síntomas de TEPT.

## Conclusiones

Se puede concluir del presente estudio que hay una relación continua entre la severidad de los síntomas de TEPT y los niveles plasmáticos de marcadores de disfunción endotelial. Este vínculo puede explicar la asociación entre la probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares y aterogénesis y los eventos traumáticos conducentes a desarrollar TEPT en el nivel de la respuesta vascular inflamatoria común. Son necesarios más estudios de tipo longitudinal para valorar el posible rol antecedente del evento traumático o TEPT en el desarrollo de patología cardiovascular, así como investigar la relación de los cambios neuro-hormonales como hiperactividad simpática adrenal, disfunción del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal e hiper-cortisolemia en la disfunción endotelial de pacientes con TEPT, ya que estos factores neuroendocrinos podrían afectar la función endotelial de manera directa o indirecta.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52:1048–60.
- Spindler H, Pedersen SS. Posttraumatic stress disorder in the wake of heart disease: prevalence, risk factors, and future research directions. *Psychosom Med*. 2005;67:715–23.
- Von Känel R, Hepp U, Buddeberg C, Keel M, Mica L, Aschbacher K, et al. Altered Blood Coagulation in Patients With Posttraumatic Stress Disorder. *Psychosom Med*. 2006;68:598–604.
- Updesh SB, Rohit A. Cardiovascular manifestations of posttraumatic stress disorder. *J Natl Med Assoc*. 2007;99:642–9.
- Kubzansky LD, Koenen KC, Jones C, Eaton WW. A prospective study of posttraumatic stress disorder symptoms and coronary heart disease in women. *Health Psychol*. 2009;28:125–30.
- Guler E, Schmid JP, Wiedemar L, Saner H, Schnyder U, Von Känel R. Clinical Diagnosis of Posttraumatic Stress Disorder After Myocardial Infarction. *Clin Cardiol*. 2009;32:125–9.
- Rocha LP, Peterson JC, Meyers B, Boutin-Foster C, Charlson ME, Jayasinghe N, et al. Incidence of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) after Myocardial Infarction (MI) and Predictors of PTSD Symptoms Post-MI. A Brief Report The International Journal of Psychiatry in Medicine. 2008;38:297–306.
- Kubzansky LD. Is PTSD related to development of heart disease? An update *Cleve Clin J Med*. 2009;76:s60–5.
- Romero CE. Depresión y enfermedad cardiovascular. *Rev Urug Cardiol*. 2007;22:92–109.
- Von Känel R, Hepp U, Traber R, Kraemer B, Mica L, Keel M, et al. Measures of endothelial dysfunction in plasma of patients with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res*. 2008;158:363–73.
- Vivanco F, Martín-Ventura JL, Durán MC, Barderas MG, Blanco-Colio L, Dardé VM, et al. Quest for novel cardiovascular biomarkers by proteomic analysis. *J Proteome Res*. 2005;4:1181–91.
- Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet*. 1998;351:88–92.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836–43.
- Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM, et al. Circulating adhesion molecules V-CAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation*. 1997;96:4219–25.
- von Känel R, Hepp U, Traber R, Kraemer B, Mica L, Keel M, et al. Measures of endothelial dysfunction in plasma of patients with posttraumatic stress disorder *Psychiatry Research*, 158;363–73.
- Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 2001;103:491–5.
- Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Peetz D, Hafner G, Tiret L, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104:1336–42.
- Mulvihill NT, Foley JB, Murphy RT, Curtin R, Crean PA, Walsh M. Risk stratification in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction using soluble cell adhesion molecules. *Heart*. 2001;85:623–7.
- Malik I, Danesh J, Whincup P, Bhatia V, Papacosta O, Walker M, et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet*. 2001;358:971–6.
- Constans J, Conri C. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease. *Clin Chem Acta*. 2006;368:33–47.
- Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Metha JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation*. 2004;109:6–19.
- Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, De Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation. Part I. *Circulation*. 2003;108:1917–23.
- Mulvihill N, Foley B, Crean P, Walsh M. Prediction of cardiovascular risk using soluble cell adhesion molecules. *Eur Heart J*. 2002;23:1569–74.
- Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion

- molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet*. 1998;351:88–92.
25. Martín JL, Blanco LM, Tuñón J, Muñoz B, Madrigal J, Moreno JA, et al. Biomarcadores en la medicina cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:677–88.
  26. Duboscq C. Rol de la heterogeneidad endotelial en la regulación de la Hemostasia. *Acta bioquím clín latinoam*. 2006;40:317–25.
  27. Galán A, Formiguera X, Rey-Joly C. Dimetilarginina asimétrica como marcador de riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:271–5.
  28. Münzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med*. 2008;40:180–96.
  29. Von Känel R, Kraemer B, Saner H, Schid JP, Abbas CC, Bègré S. Posttraumatic stress disorder and dyslipidemia: previous research and novel findings from patients with PTSD caused by myocardial infarction. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11:141–7.
  30. Lowe GD, Yarnell JW, Rumley A, Bainton D, Sweetnam PM. C-Reactive protein, fibrin D-dimer, and incident ischemic heart disease in the speedwell study-Are inflammation and fibrin turnover linked in pathogenesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;21:603–10.
  31. Malik I, Danesh J, Whincup P, Bhatia V, Papacosta O, Walker M, et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet*. 2001;358:971–6.
  32. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: The multistep paradigm. *Cell*. 1994;76:301–14.
  33. Yang L, Froio RM, Sciuto TE, Dvorak AM, Alon R, Luscinskas FW. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-alpha-activated vascular endothelium under flow. *Blood*. 2005;106:584–92.
  34. Brown K, Cherry L, Lowe GD, Rumley A, Sattar N, Tchernova J, et al. Associations of adiponectin with metabolic and vascular risk parameters in the British Regional Heart Study reveal stronger links to insulin resistance-related than to coronary heart disease risk-related parameters. *Int J Obes*. 2007;31:1089–98.
  35. Carrizo T, Prado M, Velarde MS, Díaz EI, Bazán MC, Abregú AV. e-Selectina soluble en una población infanto-juvenil con diabetes tipo 1. *Medicina (Buenos Aires)*. 2008;68:193–7.
  36. Davies MJ, Gordon JL, Gearing AJH, Pigott R, Woolf N, Katz D, et al. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, V-CAM-1, PECAM and E-selectin in human atherosclerosis. *J Pathol*. 1993;171:223–9.
  37. Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes*. 2004;23:701–10.
  38. Barreiro O, Yañez M, Serrador JM, Montoya MC, Vicente-Manzanares M, Tejedor R, et al. Dynamic interaction of V-CAM-1 and ICAM-1 with moesin and ezrin in a novel endothelial docking structure for adherent leukocytes. *J Cell Biol*. 2002;157:1233–45.
  39. Yang L, Froio RM, Sciuto TE, Dvorak AM, Alon R, Luscinskas FW. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-alpha-activated vascular endothelium under flow. *Blood*. 2005;106(2):584–92.
  40. 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;31:2006–12.
  41. Echeburúa E, Corral P, Amor PJ, Zubizarreta I, Sarasúa B. Escala de gravedad de Síntomas del Trastorno por estrés Postraumático. Propiedades psicométricas. *Análisis y Modificación de Conducta*. 1997;23:503–26.
  42. Briere J, Runtz M. The trauma symptom checklist (TSC-33): early data on a new scale. *J Interpers Violence*. 1989;4:151–163.
  43. Machin D, Campbell MJ, Fayers P, Pinol A. *Statistical Tables for the Design of Clinical Studies*, 2nd edn. Oxford: Blackwell; 1998. p. 168–71.
  44. Pizzi C, Mancinin S, Angeloni L, Fontana F, Manzoli L, Costa GM. Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Therapy on Endothelial Function and Inflammatory Markers in Patients With Coronary Heart Disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86:527–32.
  45. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(Suppl 20):22–33.
  46. Gander ML, Von Känel R. Myocardial infarction and post-traumatic stress disorder: frequency, outcome and atherosclerotic mechanisms. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13:165–72.
  47. Ho R, Neo LF, Chua A, Cheak A, Mak A. Research on Psychoneuroimmunology: Does Stress Influence Immunity and Cause Coronary Artery Disease? *Ann Acad Med Singapore*. 2010;39:191–6.
  48. Hänsel A, Von Känel R. The ventro-medial prefrontal cortex: a major link between the autonomic nervous system, regulation of emotion, and stress reactivity? *Biopsychosoc Med*. 2008;5:2–21.
  49. Yehuda R. Status of Glucocorticoid Alterations in Post-traumatic Stress Disorder. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1179:56–69.
  50. Meewisse ML, Reitsma JB, De Vries G, Gersons BPR, Olff M. Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2007;191:387–92.
  51. Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: A review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2007;21:901–12.
  52. Steptoe A, Owen N, Kunz-Ebrecht S, Mohamed-Ali V. Inflammatory cytokines, socioeconomic status, and acute stress reactivity. *Brain Behavior and Immunity*. 2002;16:774–84.
  53. Elhadd TA, Abdu TA, Oxtoby J, Kennedy G, McLaren M, Neary R, et al. Biochemical and Biophysical Markers of Endothelial Dysfunction in Adults with Hypopituitarism and Severe GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4223–32.
  54. Pervanidou P, Kolaitis G, Charitaki S, Margeli A, Ferentinos S, Bakoula C, et al. Elevated morning serum interleukin (IL)-6 or evening salivary cortisol concentrations predict posttraumatic stress disorder in children and adolescents six months after a motor vehicle accident. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32:991–9.
  55. Pitzalis K, Pipitone N, Perretti M. Regulation of Leukocyte-Endothelial Interactions by Glucocorticoids. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;966:108–18.
  56. Cheng Q, McKeown SJ, Santos L, Santiago FS, Khachigian LM, Morand EF, et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor Increases Leukocyte-Endothelial Interactions in Human Endothelial Cells via Promotion of Expression of Adhesion Molecules. *J Immunol*. 2010;185:1238–47.
  57. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress. *Ann Rev Physiol*. 2005;67:259–84.
  58. Zhang F, Yu W, Hargrove JL, Greenspan P, Dean RG, Taylor EW, et al. Inhibition of TNF- $\alpha$  induced ICAM-1, V-CAM-1 and E-selectin expression by selenium. *Atherosclerosis*. 2002;161:381–6.
  59. Lenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, T<sub>H</sub>1/T<sub>H</sub>2-patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends Endocrinol Metab*. 1999;10:359–68.
  60. Schmidt C, Hulthe J, Fagerberg B. Baseline ICAM-1 and V-CAM-1 are Increased in Initially Healthy Middle-Aged Men Who Develop



- Cardiovascular Disease During 6.6 Years of Follow-Up. *Angiology*. 2009;60:108–14.
61. Rohatgi A, Owens AW, Khera A, Ayers CR, Banks K, Das SR, et al. Differential Associations Between Soluble Cellular Adhesion Molecules and Atherosclerosis in the Dallas Heart Study. A Distinct Role for Soluble Endothelial Cell-Selective Adhesion Molecule. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:1684–90.
  62. McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol*. 2008;583:174–85.
  63. Müller AM, Cronen C, Kupferwasser LJ, Oelert H, Müller K, James Kirkpatrick C. Expression of endothelial cell adhesion molecules on heart valves: up-regulation in degeneration as well as acute endocarditis. *J Pathol*. 2000;191:54–60.
  64. Friedman EM, Williams DR, Singer BH, Ryff CD. Chronic discrimination predicts higher circulating levels of E-selectin in a national sample: The MIDUS study. *Brain Behavior and Immunity*. 2009;23:684–92.
  65. Boscarino JA. Psychobiologic predictors of disease mortality after psychological trauma: Implications for research and clinical surveillance. *J Nerv Ment Dis*. 2008;196:100–7.
  66. Dedert EA, Calhoun PS, Watkins LL, Sherwood A, Beckham JC. Posttraumatic Stress Disorder, Cardiovascular, and Metabolic Disease: A Review of the Evidence. *Ann Behav Med*. 2010;39:61–78.
  67. Craiem D, Chironi G, Simon A, Levenson J. New assessment of endothelium-dependent flow-mediated vasodilation to characterize endothelium dysfunction. *Am J Ther*. 2008;15:340–4.