

## Variaciones diurnas de los biomarcadores en la medicina cardiovascular: importancia clínica

### Sr. Editor:

Hemos leído con gran interés el reciente artículo de Martín-Ventura et al<sup>1</sup>, en el que los autores hacen una puesta al día acerca de los biomarcadores en la medicina cardiovascular. Quisiéramos felicitarles por su artículo, y nos gustaría aportar las siguientes observaciones.

En la actualidad, el estudio de los marcadores inflamatorios se ha convertido en una novedosa herramienta que resulta útil para establecer el pronóstico de los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA)<sup>2</sup>. El sustrato inflamatorio involucrado en el SCA es extremadamente complejo, con un gran número de factores implicados tanto en su activación como en su modulación<sup>2</sup>. Asimismo, en la literatura científica se ha descrito que la existencia de un ritmo circadiano en el desencadenamiento de los accidentes cardiovasculares hace sospechar la implicación o asociación con éstos de ritmos fisiológicos que presentan un pico de actividad en un determinado momento del día o de la noche<sup>3</sup>. Las variaciones de las funciones inflamatorias en el transcurso de las 24 h del día permitirían identificar los momentos del día o de la noche en que picos de actividad inflamatoria pudieran asociarse con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares<sup>4</sup>.

Es importante recordar que la contribución de los procesos inflamatorios y sus marcadores en la evolución clínica de los pacientes con SCA varía entre los diferentes individuos. Según Martín-Ventura et al<sup>1</sup>, una de las características ideales de un biomarcador es la estabilidad de su concentración todo el día. En los últimos años, nuestro grupo ha demostrado en pacientes con SCA la existencia de variaciones diurnas en las concentraciones de determinados biomarcadores cardiovasculares<sup>5-10</sup>.

Se sabe que la proteína C reactiva y las metaloproteinasas desempeñan un papel clave en la fisiopatología de la aterosclerosis. Se ha demostrado en ambas moléculas que hay variaciones diurnas, con concentraciones séricas mayores en la fase de luz (9.00) que en la fase de oscuridad (2.00), lo que indicaría que la variabilidad diurna podría, al menos en parte, tener regulación neuroendocrina central<sup>5-8</sup>.

Recientemente, trabajos de nuestro grupo han demostrado que la molécula de adhesión vascular-1 presenta una mayor concentración sérica en la fase de oscuridad que en la fase de luz<sup>9</sup>. Estos resultados indican que la variabilidad individual en la respuesta inmunitaria y la activación inflamatoria que se produce durante el SCA influyen de manera no-

table en la elevación de los valores de la molécula de adhesión vascular-1, lo que explicaría el hallazgo de datos clínicos dispares sobre su valor pronóstico, probablemente derivados del momento y la elevada variabilidad en su determinación<sup>9</sup>. Asimismo, se ha demostrado que la molécula soluble CD40 ligando presenta variaciones diurnas en pacientes con SCA, con valores mayores en la fase de luz<sup>10</sup>.

Teniendo en cuenta la asociación potencial entre la inflamación y el ritmo circadiano, un mejor conocimiento sobre la cinética de dichos marcadores podría conducir a mejorar su uso en la enfermedad cardiovascular. Considerando la diversidad de las variaciones diurnas en las propiedades intrínsecas del sistema cardiovascular, éstas deberían ser tenidas en cuenta durante el diseño de estudios experimentales *in vivo*. Tales consideraciones temporales indudablemente reducirán las discrepancias entre estudios realizados en diferentes laboratorios, así como entre modelos animales y humanos. La mayoría de los estudios clínicos se realizan durante las horas diurnas, cuando el sujeto está despierto. Por lo tanto, la información proporcionada refuerza nuestra opinión a la hora de validar adecuadamente los biomarcadores y la necesidad de demostrar su fiabilidad, estabilidad, escasa variabilidad y estandarización en la metodología de su medición.

Alberto Domínguez Rodríguez<sup>a</sup> y Pedro Abreu González<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Santa Cruz. España.

<sup>b</sup>Departamento de Fisiología. Universidad de La Laguna. La Laguna. Santa Cruz. España.

8. Domínguez-Rodríguez A, Kaski JC, Abreu-González P, García-González MJ. Cinética de la metaloproteasa 9: importancia del ritmo luz-oscuridad de la metaloproteasa 9 en el síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:327.
9. Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, García-González MJ, Samimi-Fard S, Kaski JC, Reiter RJ. Light/dark patterns of soluble vascular cell adhesion molecule-1 in relation to melatonin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Pineal Res* 2008;44:65-69.
10. Domínguez-Rodríguez, Abreu-González P, García-González MJ, Kaski JC. Diurnal variation of soluble CD40 ligand in patients with acute coronary syndrome. Soluble CD40 ligand and diurnal variation. *Thromb Res.* 2009;123:617-21.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Tuñón J, Muñoz-García B, Madrigal-Matute J, Moreno JA, et al. Biomarcadores en la medicina cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:677-88.
2. Angiolillo DJ, Biasucci LM, Liuzzo G, Crea F. La inflamación en los síndromes coronarios agudos: mecanismos e implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:433-46.
3. Hernández Fernández E, Coelho D, Missel Correa JR, Kumpinski D. Alteraciones circadianas del sistema cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:117-22.
4. Domínguez-Rodríguez A, García-González M, Abreu-González P. Link between arterial inflammation and circadian rhythm: the oversight aspect in the year 2004. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:688-9.
5. Domínguez-Rodríguez A, García-González MJ, Abreu-González P, Ferrer J, Kaski JC. Relation of nocturnal melatonin levels to C-reactive protein concentration in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2006;97:10-2.
6. Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, García-González MJ, Ferrer J, De la Rosa A, Vargas M, et al. Light/dark patterns of interleukin-6 in relation to the pineal hormone melatonin in patients with acute myocardial infarction. *Cytokine.* 2004;26:89-93.
7. Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, García-González MJ, Reiter RJ. Relation of nocturnal melatonin levels to serum matrix metalloproteinase-9 concentrations in patients with myocardial infarction. *Thromb Res.* 2007;120:361-6.