

## Cinética de la metaloproteasa 9: importancia del ritmo luz-oscuridad de la metaloproteasa 9 en el síndrome coronario agudo

### Sr. Editor:

Hemos leído con gran interés el reciente artículo de Rodríguez et al<sup>1</sup> en que los autores hacen una excelente revisión acerca de las metaloproteasas (MMP) y los síndromes aterotrombóticos. Sin embargo, quisiéramos aportar las siguientes observaciones.

El sustrato inflamatorio involucrado en el síndrome coronario agudo (SCA) es extremadamente complejo, con un gran número de factores implicados, tanto en su activación como en su modulación<sup>2</sup>. La MMP-9, además de desempeñar un papel relevante en la fisiopatología del proceso aterotrombótico, puede ser de utilidad como biomarcador de riesgo ateroesclerótico y predictor de recurrencia de la enfermedad arterial coronaria<sup>3</sup>. Asimismo, se ha observado que las concentraciones de MMP-9 en pacientes con enfermedad arterial coronaria presentan una asociación directa con marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva, la interleucina 6 y el fibrinógeno<sup>4</sup>. Por otro lado, se ha demostrado que determinados factores —edad, sexo, dislipemia, diabetes, hipertensión arterial y tabaquismo, entre otros— pueden influir en las concentraciones de MMP-9<sup>3</sup>.

En la literatura científica se ha descrito la presencia de variaciones circadianas en las concentraciones circulantes de algunas citocinas y reactantes de fase aguda en los pacientes con SCA<sup>5-7</sup>. Sin embargo, no se ha demostrado la existencia de variaciones circadianas en las concentraciones circulantes de MMP-9 en sujetos sanos<sup>8</sup>. Recientemente, trabajos de nuestro grupo han demostrado<sup>9</sup>, en pacientes con SCA, variaciones diurnas en las concentraciones séricas de MMP-9. Los valores séricos de MMP-9 fueron significativamente mayores en la fase de luz (a las 9.00) que en la fase de oscuridad (a las 2.00), lo que indica que la variabilidad diurna podría, al menos en parte, tener regulación neuroendocrina central, en particular en relación con la hormona circadiana melatonina.

Los estudios con MMP en pacientes con SCA ofrecen una importante información fisiopatológica sobre la inestabilización del proceso aterogénico. Por lo tanto, a la hora de seleccionar un biomarcador de matriz extracelular, es necesario estandarizar los métodos de medición, establecer puntos de corte que permitan definir si realmente hay valores que separan a las poblaciones con diferentes riesgos de una manera clara y es-

tablecer con qué frecuencia y en qué momento del día se debería extraer las muestras de sangre<sup>10</sup>.

Alberto Domínguez-Rodríguez<sup>a</sup>,  
Juan C. Kaski<sup>b</sup>, Pedro Abreu-González<sup>c</sup>  
y Martín J. García-González<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife. España.

<sup>b</sup>Cardiovascular Biology Research Centre. Division of Cardiac and Vascular Sciences. St. George's University of London. Reino Unido.

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

### BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez JA, Orbe J, Páramo JA. Metaloproteasas, remodelado vascular y síndromes aterotrombóticos. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60:959-67.
- Tardif JC, Heinson T, Orloff D, Libby P. Vascular biomarkers and surrogates in cardiovascular disease. *Circulation.* 2006;113: 2936-42.
- Jones CB, Sane DC, Herrington DM. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovasc Res.* 2003;59:812-23.
- Ferroni P, Basili S, Martini F, Cardarello CM, Ceci F, Di Franco M, et al. Serum metalloproteinase 9 levels in patients with coronary artery disease: a novel marker of inflammation. *J Invest Med.* 2003;51:295-300.
- 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.
- 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.
- Domínguez Rodríguez A, Abreu González P, García MJ, De la Rosa A, Vargas M, Marrero F. Ritmo luz/oscuridad de las citocinas proinflamatorias en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:555-60.
- Tayebjee MH, Lip GY, Blann AD, MacFadyen RJ. Effects of age, gender, ethnicity, diurnal variation and exercise on circulating levels of matrix metalloproteinases (MMP)-2 and -9, and their inhibitors, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMP)-1 and -2. *Thromb Res.* 2005;115:205-10.
- 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.
- Kaski JC, Fernández Berges D. Proteína C reactiva en el servicio de urgencias: ¿ha encontrado una aplicación clínica? *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:797-800.

## Respuesta

### Sr. Editor:

Agradecemos a Domínguez-Rodríguez et al su interés en nuestro artículo<sup>1</sup>, en el que señalamos a las me-

taloproteinasas (MMP) 9 y 10 como prometedores biomarcadores de riesgo cardiovascular. En su carta realizan una importante observación al señalar la relevancia de las variaciones circadianas en la concentración circulante de MMP-9, sobre la base de datos previos de esos mismos autores que muestran variaciones diurnas en la concentración sérica de MMP-9 en pacientes con síndrome coronario agudo<sup>2</sup> que, sin embargo, no han sido observadas en sujetos sanos<sup>3</sup>. La información proporcionada refuerza nuestra opinión a la hora de validar adecuadamente los nuevos candidatos a biomarcadores, y la necesidad de demostrar su fiabilidad, estabilidad, escasa variabilidad y estandarización en la metodología de su medición<sup>1,4</sup>. Asimismo, la información proporcionada por Domínguez-Rodríguez et al nos ha llevado a plantearnos la posibilidad de que variaciones circadianas puedan modificar la concentración de MMP-10 circulante, una cuestión que estamos abordando actualmente.

José A. Rodríguez, Josune Orbe  
y José A. Páramo

Laboratorio de Aterosclerosis. Área de Ciencias  
Cardiovasculares. CIMA-Universidad de Navarra.  
Pamplona. Navarra. España.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez JA, Orbe J, Páramo JA. Metaloproteinasas, remodelado vascular y síndromes aterotrombóticos. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:959-67.
2. Domínguez-Rodríguez A, Abreu-Gonzalez P, García-Gonzalez 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.
3. Tayebjee MH, Lip GY, Blann AD, Macfadyen RJ. Effects of age, gender, ethnicity, diurnal variation and exercise on circulating levels of matrix metalloproteinases (MMP)-2 and -9, and their inhibitors, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMP)-1 and -2. *Thromb Res.* 2005;115:205-10.
4. Páramo JA, Rodríguez JA, Orbe J. Vulnerable plaque versus vulnerable patient: emerging blood biomarkers for risk stratification. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2007;7:195-201.