

ARTÍCULO ORIGINAL

# Variaciones luz/oscuridad de las concentraciones séricas de neopterina en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST tratados con angioplastia primaria

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

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

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

**Introducción y objetivos.** La activación del sistema inmunitario celular desempeña un importante papel en la aterogénesis y el inicio del síndrome coronario agudo. La neopterina, marcador biológico de activación del sistema inmunitario celular, también es un buen marcador biológico de enfermedad coronaria. Se sabe que la distribución de los accidentes isquémicos coronarios a lo largo del día no es uniforme, sino que experimenta variaciones rítmicas. Por otro lado, tanto el número como las funciones de las células del sistema inmunitario pueden variar con el correr del día. Estudiamos las concentraciones séricas de neopterina en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST tratados con angioplastia primaria y en un grupo control de sujetos sin evidencias de enfermedad aterosclerótica, en fase de luz y en fase de oscuridad durante el día.

**Métodos.** Se determinó la concentración sérica de neopterina a las 10.00 (periodo de luz) y a las 3.00 (periodo de oscuridad) en 96 pacientes y 84 sujetos control en condiciones de luz y oscuridad estrictamente controladas.

**Resultados.** Las concentraciones séricas de neopterina mostraron variaciones entre luz y oscuridad significativas tanto en el grupo de pacientes con síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST (luz frente a oscuridad,  $10,2 \pm 3,8$  frente a  $8,84 \pm 2,22$  nmol/l;  $p < 0,001$ ) como en el grupo control (luz frente a oscuridad,  $6,98 \pm 1,96$  frente a  $5,87 \pm 2$  nmol/l;  $p < 0,001$ ). Sin embargo, en los primeros era significativamente mayor ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones.** Se producen variaciones diurnas en la activación del sistema inmunitario celular, tanto en el grupo de pacientes con síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST tratados con angio-

plastia primaria como en el grupo control, pero en el primero son significativamente mayores.

**Palabras clave:** Neopterina. Variaciones luz-oscuridad. Síndrome coronario agudo.

## Light-Dark Variations in Neopterin Serum Levels in Patients with ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome Undergoing Primary Angioplasty

**Introduction and objectives.** Activation of the cell-mediated immune system plays an important role in atherogenesis and in triggering the development of acute coronary syndrome. Neopterin, a biomarker of cell-mediated immune system activity, is also a well-known biomarker of coronary artery disease. It is known that the occurrence of coronary heart disease events is not distributed evenly throughout the day but instead undergoes cyclical variation. In addition, both the number and activity level of immune system cells also vary throughout the 24-h circadian period. We studied how the serum concentration of neopterin varies during the light and dark phases of the day in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome who had undergone primary angioplasty and in a group of control subjects without evidence of atherosclerotic disease.

**Methods.** The serum concentration of neopterin was determined at 10:00 in the morning (i.e., in light) and at 03:00 at night (i.e., in darkness) in 96 patients and 84 control subjects under strictly controlled conditions of light and darkness.

**Results.** Significant light-dark variations were observed in the serum concentration of neopterin in both patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome (i.e.,  $10.2 \pm 3.8$  nmol/L in light vs.  $8.84 \pm 2.22$  nmol/L in darkness;  $P < .001$ ) and control subjects (i.e.,  $6.98 \pm 1.96$  nmol/L in light vs.  $5.87 \pm 2$  nmol/L in darkness;  $P < .001$ ). Moreover, levels were significantly higher in patients ( $P < .001$ ).

**Conclusions.** Diurnal variations in cell-mediated immune system activity were observed in both patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome who underwent primary angioplasty and in a control group. Moreover, activity was significantly higher in patients.

Correspondencia: Dr. M.J. García-González.  
Unidad de Coronarias. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Canarias.  
Ctra. La Cuesta-Taco. Ofra, s/n. San Cristóbal de La Laguna. 38320 Santa Cruz de Tenerife. España.  
Correo electrónico: [mjgg181262@hotmail.com](mailto:mjgg181262@hotmail.com)

Recibido el 15 de diciembre de 2007.

Aceptado para su publicación 5 de agosto de 2008.

**Key words:** *Neopterin. Light-dark variations. Acute coronary syndrome.*

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## ABREVIATURAS

IAM: infarto agudo de miocardio.

IFN $\gamma$ : interferón gamma.

SCA: síndrome coronario agudo.

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST.

UC: unidad de coronarias.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha reconocido el papel clave del proceso inflamatorio, y en particular la activación del sistema inmunitario celular, en la patogenia de la aterosclerosis coronaria y el inicio del síndrome coronario agudo (SCA). Diversos hallazgos han puesto en evidencia que las células inflamatorias del sistema monocítico/macrofágico participan desde los estadios más precoces en la génesis de las lesiones ateroscleróticas, y su activación contribuye de forma significativa a su progresión y su desestabilización<sup>1</sup>. Además, en los SCA hay un incremento de la activación monocitaria/macrofágica, y este hecho está relacionado con un mayor riesgo de recurrencia<sup>2,3</sup>.

La neopterinina, metabolito derivado de la vía biosintética de la guanosina trifosfato-biopterina, es un excelente marcador biológico de activación del sistema inmunitario celular<sup>4</sup>. Monocitos y macrófagos, activados por acción del interferón (IFN) gamma secretado por los linfocitos T *helper* tipo 1 estimulados, en el ser humano son la fuente más importante de neopterinina<sup>5</sup>. Cuando se activa el sistema inmunitario celular, como ocurre en numerosas enfermedades de etiología autoinmunitaria e infecciosa, así como en el rechazo de los injertos, es posible encontrar en suero y otros líquidos orgánicos concentraciones de neopterinina considerablemente elevadas. Por lo tanto, su determinación es una herramienta útil para el seguimiento de la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en su caso<sup>6</sup>. Asimismo, se ha demostrado la existencia de concentraciones elevadas de neopterinina en pacientes con síndrome coronario agudo y crónico<sup>7</sup>. Este hallazgo se ha puesto en relación no sólo con la extensión y la severidad de la enfermedad aterosclerótica coronaria<sup>8,9</sup>, sino que además se correlaciona con el grado de vulnerabilidad de las placas ateroscleróticas y con una intensa actividad inflamatoria en ellas<sup>10,11</sup>. Por ello, en la actualidad se considera que la neopterinina es un buen marcador biológico de enfermedad arterial coronaria<sup>12</sup>.

Es un hecho bien conocido que la distribución del momento de presentación de los SCA a lo largo del día no es uniforme, sino que experimenta variaciones rítmicas. Así, por ejemplo, se ha demostrado con claridad que el comienzo del infarto agudo de miocardio (IAM) ocurre con mayor frecuencia en las primeras horas de la mañana<sup>13</sup>. Estudios realizados sobre la bioperiodicidad de la respuesta inmunitaria en sujetos sanos ponen en evidencia que tanto el número como las funciones de las células del sistema inmunitario, así como el grado de actividad de los procesos inflamatorios, pueden variar con el correr del día<sup>14</sup>. Sin embargo, hay pocos datos sobre la posibilidad de que el sistema inmunitario celular pueda fluctuar rítmicamente en los pacientes con SCA. El objetivo de este trabajo ha sido estudiar las concentraciones séricas de neopterinina en pacientes con SCA con elevación persistente del segmento ST (SCACEST) tratados con angioplastia primaria en fase de luz y en fase de oscuridad durante el día. Se comparó las determinaciones obtenidas en los pacientes con SCACEST con las obtenidas en un grupo control de sujetos sin evidencias clínicas de enfermedad aterosclerótica para estudiar si los patrones luz-oscuridad eran diferentes. La hipótesis fundamental de nuestro estudio es que los pacientes con SCACEST tratados con angioplastia primaria presentan concentraciones séricas de neopterinina significativamente superiores que los sujetos control y que, además, en los pacientes con SCACEST esas concentraciones presentan variaciones diurnas.

## MÉTODOS

### Sujetos del estudio

Desde enero de 2001 a diciembre de 2002, 155 pacientes con el diagnóstico de IAM fueron atendidos en la Unidad de Coronarias (UC) del Hospital Universitario de Canarias. De esta población, se seleccionó como casos del estudio a los pacientes que presentaban SCACEST a los que se dio tratamiento de reperfusión mediante angioplastia primaria. Asimismo, durante el mismo periodo, se seleccionó un grupo control compuesto por sujetos de similares edad y sexo, todos ellos sin antecedentes de enfermedad, toma de medicación ni adicción a drogas y sin evidencias de enfermedad cardíaca, vascular, metabólica, neoplásica o inflamatoria determinadas mediante cuidadosas anamnesis y exploración física, radiografía de tórax, electrocardiograma basal y analítica general de sangre y orina habituales. En todos los sujetos del estudio se cribó por diabetes mellitus, y se consideró entre los criterios de inclusión sólo a los sujetos no diabéticos. Fueron criterios de exclusión en el estudio curso o antecedentes de enfermedad arterial periférica, enfermedad infecciosa específica y no específica, enfermedades autoinmunitarias y del tejido colágeno, enfermedades

malignas, adicción a drogas, tratamiento inmunosupresor, radioterapia o quimioterapia, insuficiencia renal aguda o crónica y enfermedades hepáticas. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado antes de entrar en el estudio. El estudio fue aprobado por el comité de ética de nuestra institución.

### Protocolo del estudio

Los sujetos del estudio, tanto casos como controles, fueron estudiados en la UC en condiciones ambientales de luz y oscuridad estrictamente controladas. Cada una de las habitaciones de la UC de nuestra institución es independiente, posee una ventana al exterior y dispone de la facilidad para conseguir un excelente aislamiento acústico y lumínico. Las condiciones lumínicas ambientales de la UC durante el estudio fueron similares a las del ciclo luz-oscuridad externo normal. El periodo de luz en la UC tuvo una duración de 14 h (con una intensidad de luz de  $1.745 \pm 33$  lux) y el periodo de oscuridad fue de 10 h (con una intensidad de luz de  $1,33 \pm 0,3$  lux). La intensidad de la luz fue medida a la altura de la cara de los sujetos. El encendido y el apagado de las luces se produjeron a las 7.00 y a las 21.00, respectivamente. A los sujetos del estudio, una vez ingresados en la UC, se les implantó un catéter con un cierre de heparina en la vena antecubital del antebrazo para la extracción de sangre. Se extrajo una muestra para realizar las determinaciones analíticas habituales según los protocolos diagnósticos de nuestra UC. Todos los sujetos permanecieron en reposo durante el estudio. Las muestras de sangre para determinar las concentraciones séricas de neopterinina fueron extraídas a las 10.00 (periodo de luz) y a las 3.00 (periodo de oscuridad). En los pacientes con SCA, dichas muestras se recogieron en las primeras 24 h del inicio de los síntomas. La muestra de sangre a las 3.00 fue extraída por una enfermera especialmente entrenada, en la oscuridad, con ayuda de una pequeña linterna de tenue luz roja (intensidad de luz  $< 30$  lux), evitando en todo momento dirigir el haz de luz hacia la cara de los sujetos mientras éstos estaban durmiendo. Las muestras de suero, obtenidas mediante centrifugación de la sangre, fueron alícuotadas en varios tubos y almacenadas a  $-80$  °C hasta su análisis.

### Métodos de laboratorio

Se determinaron las concentraciones plasmáticas de colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), triglicéridos y glucosa mediante los procedimientos estandarizados por el laboratorio central de nuestra institución. Se determinaron los valores de troponina I mediante el método inmunoenzimático basado en una técnica de ELISA en *sandwich* (Beohringer Mannheim, Alemania). Las concentraciones

séricas de neopterinina se determinaron utilizando un método de ELISA, siguiendo las especificaciones de la casa suministradora de los *kits* (DRG Instruments, GmbH, Marburg, Alemania). En este test de ELISA, el límite de detección de neopterinina más bajo fue de 0,7 nmol/l y los coeficientes de variabilidad intraanalítica e interanalítica fueron del 5,3 y el 9%, respectivamente.

### Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS 10.0.1 para PC (SPSS Inc. Analytical Software, Chicago, Illinois, Estados Unidos) y Statistica versión 5.0 (StatSoft., Tulsa, Oklahoma, Estados Unidos). Todas las variables categóricas se expresan como porcentajes y las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar. Se comprobó la proximidad a la normalidad de las distribuciones de las variables continuas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para comparar las variables continuas entre casos y controles, se utilizó el test de la t de Student. Se utilizó el test de la  $\chi^2$  para comparar dos variables cualitativas. El análisis de las variaciones entre luz y oscuridad de las concentraciones de neopterinina en los pacientes con SCACEST y los sujetos control se realizó mediante un MANOVA, usando como variable independiente la variable grupo (pacientes con SCACEST frente a sujetos control) y como variable dependiente de medidas repetidas, el periodo (luz frente a oscuridad). Se consideraron estadísticamente significativos los valores de  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

La muestra de sujetos incluidos en este estudio estuvo constituida por 96 pacientes con SCACEST tratados con angioplastia primaria y un grupo control compuesto por 84 sujetos sin evidencias clínicas de enfermedad cardiaca, vascular, metabólica, neoplásica o inflamatoria. En el grupo de pacientes con SCACEST, la fracción de eyección ventricular izquierda media fue del  $47\% \pm 12\%$ ; se encontró enfermedad coronaria multivaso en 11 (11,45%) pacientes y 15 (15,6%) presentaron clínica de insuficiencia ventricular, expresada como una clase Killip  $> 1$ . El resto de las características clínicas y los parámetros analíticos basales de los sujetos del estudio (pacientes con SCACEST y sujetos control) se muestran en las tablas 1 y 2. Como puede apreciarse en la tabla 1, no hubo diferencias significativas en cuanto a edad, sexo y distribución de los factores de riesgo de enfermedad arterial coronaria entre los casos y el grupo control. En la tabla 2 se muestran las concentraciones de colesterol total con sus diferentes fracciones, triglicéridos, glucosa y troponina I, que no mostraron diferencias significati-

**TABLA 1. Características clínicas basales de los sujetos del estudio**

	SCACEST (n = 96)	Grupo control (n = 84)	p
Edad (años)	57 ± 12	55 ± 18	0,37
Varones	52 (54,1)	44 (52,3)	0,44
Hipercolesterolemia	55 (57,2)	51 (60,7)	0,59
Tabaquismo	75 (78,1)	62 (73,8)	0,89
Hipertensión	35 (36,4)	26 (30,9)	0,72

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST.

Los datos expresan media ± desviación estándar o n (%).

vas entre los casos y el grupo control, excepto para la troponina I que, como era de esperar, mostró cifras significativamente más elevadas en el grupo de pacientes con SCACEST. En la figura 1 se muestran las concentraciones de neopterin en la fase de luz y en la fase de oscuridad tanto del grupo de pacientes con SCACEST como del grupo control. En ambos grupos, las concentraciones séricas de neopterin presentan un patrón de variación luz-oscuridad: las concentraciones medias séricas de neopterin fueron significativamente mayores en la fase de luz que en la fase de oscuridad, tanto en el grupo control (luz frente a oscuridad,  $6,98 \pm 1,96$  frente a  $5,87 \pm 2$  nmol/l;  $p < 0,001$ ) como en el grupo de pacientes con SCACEST (luz frente a oscuridad,  $10,2 \pm 3,8$  frente a  $8,84 \pm 2,22$  nmol/l;  $p < 0,001$ ).

**TABLA 2. Parámetros analíticos de los sujetos del estudio**

	SCACEST (n = 96)	Grupo control (n = 84)	p
Colesterol total (mg/dl)	198 ± 12,4	200 ± 10,1	0,34
cLDL (mg/dl)	117 ± 12	119 ± 10,1	0,23
cHDL (mg/dl)	58 ± 4,4	56 ± 12	0,13
Triglicéridos (mg/dl)	155 ± 16	153 ± 20	0,45
Glucosa (mg/dl)	105 ± 33	99 ± 28	0,19
Troponina I (ng/ml)	10 ± 1	0,01 ± 0,003	< 0,0001

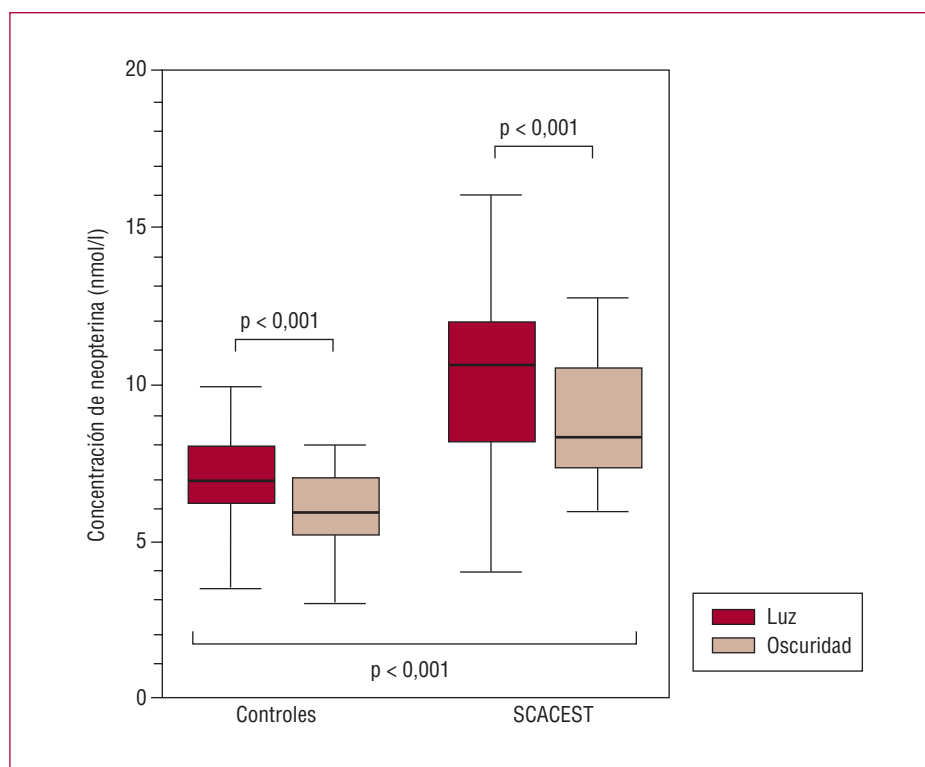
SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST.

Los datos expresan media ± desviación estándar.

Por otra parte, los pacientes con SCACEST mostraron cifras de neopterin significativamente mayores que el grupo de sujetos control durante los mismos periodos ( $p < 0,001$ ). No se observó, sin embargo, efecto de interacción entre ambos factores estudiados: grupo (pacientes con SCACEST frente a sujetos control) y periodo (luz frente a oscuridad) ( $p = 0,58$ ).

## DISCUSIÓN

La información disponible sobre la existencia de variaciones diurnas de la activación del sistema inmunitario celular en pacientes con enfermedad arterial coronaria aterosclerótica es escasa. El principal hallazgo de este estudio ha sido encontrar variaciones luz-oscu-



**Fig. 1.** Concentraciones séricas de neopterin en periodo de luz y periodo de oscuridad en el grupo de pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) y en el grupo control. MANOVA: controles frente a SCACEST,  $p < 0,001$ ; controles en periodo de luz frente a oscuridad,  $p < 0,001$ ; SCACEST en periodo de luz frente a oscuridad,  $p < 0,001$ .

ridad en la producción de neopterinina en pacientes con SCACEST tratados con angioplastia primaria.

El sistema inmunitario celular participa de forma crucial en la respuesta inflamatoria que genera la rotura de la placa aterosclerótica y el desencadenamiento de los SCA<sup>15</sup>. Se produce un incremento en el número y la actividad de las células T en las placas ateroscleróticas inestables y de las células T *helper* tipo 1 productoras de IFN $\gamma$  en la sangre periférica de los pacientes con enfermedad arterial coronaria aterosclerótica, y en particular en aquellos con SCA<sup>16,17</sup>. Por lo tanto, las concentraciones séricas de neopterinina reflejarían, en cada individuo, el grado de activación del sistema inmunitario celular. De acuerdo con ello, estudios previos demuestran que los pacientes con SCA presentan concentraciones de neopterinina en sangre periférica significativamente mayores que los sujetos normales<sup>7-9</sup>. Nuestros resultados concuerdan con ellos y muestran que las cifras de neopterinina son significativamente mayores en los pacientes con SCACEST que en los sujetos control, tanto en la fase de luz como en la de oscuridad. En los pacientes con SCA el grado de aumento de la concentración de neopterinina se correlaciona con la presencia de lesiones complejas y vulnerables y su número<sup>8,10,11</sup>. Además, en los pacientes con enfermedad arterial coronaria estable la concentración de neopterinina es mayor en los que contraen una enfermedad más rápidamente progresiva<sup>18,19</sup>. Por otro lado, se ha demostrado que las concentraciones séricas de neopterinina no se correlacionan con las concentraciones séricas de los marcadores biológicos de necrosis miocárdica<sup>20</sup>. Por lo tanto, en los pacientes con SCACEST el aumento de neopterinina, más que representar una respuesta inmunitaria al daño miocárdico, refleja el grado de actividad inmunitaria celular en la enfermedad y la vulnerabilidad de las lesiones ateroscleróticas. Hemos de señalar que, en los sujetos de nuestro estudio, la distribución de los factores de riesgo proaterogénicos fue similar entre los grupos. Esto hace improbable que una diferencia en la prevalencia de estos factores pudiera explicar las diferencias encontradas en la concentración de neopterinina entre uno y otro grupo y en los periodos estudiados.

Que haya variaciones circadianas en el momento de inicio de las manifestaciones clínicas de la enfermedad cardiovascular indicaría que podrían estar promovidas, en cierta forma, por ritmos fisiológicos o fenómenos que mostrasen una organización temporal similar, con «picos de actividad» en un determinado momento del día o de la noche<sup>21,22</sup>. De esta forma, se ha puesto de manifiesto la existencia de variaciones diurnas de la presión arterial, la frecuencia cardiaca, factores humorales como el incremento de las catecolaminas, la agregación plaquetaria y la reducción de la actividad del activador tisular del plasminógeno en las primeras horas de la mañana, que podrían contribuir a desencadenar fenómenos trombóticos<sup>23</sup>. Además, Tanaka et

al<sup>24</sup> han objetivado recientemente que hay variaciones circadianas en la incidencia de la rotura de la placa aterosclerótica.

En el ser humano, los procesos inflamatorios y la respuesta inmunitaria presentan ritmos circadianos. Estos fenómenos se encuentran bajo control neuroendocrino central<sup>25</sup>, en concreto de la glándula pineal a través de la diferente secreción en luz y oscuridad de su principal producto hormonal, la melatonina<sup>26</sup>. Born et al<sup>27</sup> han demostrado la existencia de fluctuaciones circadianas en el número de los diferentes tipos de células inmunitarias circulantes, y han visto que cada subtipo celular tiene un máximo en sangre periférica que varía en función del momento del día. En particular, el número de monocitos y diversos subtipos de linfocitos T alcanza su valor máximo en la fase de sueño durante el periodo de oscuridad. Por otro lado, se ha puesto en evidencia que la producción de citocinas proinflamatorias tiene ritmo diurno<sup>28</sup>. Nuestro grupo ha demostrado en pacientes con IAM la existencia de variaciones luz-oscuridad en la producción de citocinas proinflamatorias<sup>29</sup>, así como variaciones diurnas en las concentraciones séricas de algunos marcadores de la inflamación, como la interleucina 6<sup>30</sup>, la proteína C reactiva<sup>31</sup> y otros mediadores como la metaloproteína de la matriz<sup>9,32</sup>.

La existencia de variaciones diurnas en la producción de neopterinina ha sido descrita previamente en sujetos sanos<sup>33,34</sup>. Sin embargo, los resultados de nuestro estudio extienden esta observación a los pacientes con SCA. Auzéby et al<sup>33</sup> han demostrado la existencia de un ritmo circadiano en la excreción urinaria de neopterinina en sujetos sanos. Esos autores describieron que la excreción urinaria de neopterinina es máxima a primeras horas de la mañana, y señalan que eso reflejaría una activación previa de los linfocitos T circulantes<sup>35</sup>. En contraste con ellos, nuestro grupo propone que las variaciones diurnas de las concentraciones séricas de neopterinina en sujetos sanos podrían estar influidas, al menos en parte, por el ritmo circadiano en la producción de melatonina<sup>34</sup>.

El hallazgo de variaciones diurnas de la activación del sistema inmunitario celular en pacientes con SCA, en nuestra opinión, puede tener relevancia por varios motivos. En primer lugar, aporta información muy interesante que contribuye a conocer el mecanismo fisiopatológico que pudiera explicar, al menos en parte, la existencia de variaciones diurnas en el momento de presentación de los SCA. En segundo lugar, la existencia de variaciones diurnas de la producción de neopterinina y de otros marcadores de la inflamación debe tenerse en cuenta no sólo a la hora de planificar el momento de realizar extracciones sanguíneas con propósitos diagnósticos, sino además en el diseño de futuros estudios sobre la inflamación en pacientes con SCA<sup>36</sup>. Finalmente, que las funciones inmunitarias en los SCA tengan ritmo diurno indica

la posibilidad de que la respuesta inmunitaria podría ser modificada y terapéuticamente manipulada. Esto podría tener implicaciones a la hora de optimizar el tratamiento.

No obstante, nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Se trata de un estudio de casos y controles con un tamaño de muestra relativamente reducido. No haber realizado determinaciones seriadas diurnas y nocturnas impide aseverar que hay un ritmo circadiano en la producción de neopterin. Sin embargo, las diferencias encontradas en las concentraciones séricas de neopterin en la fase de luz y en la de oscuridad, aunque de escasa magnitud, son suficientemente significativas como para permitir afirmar que existen variaciones diurnas en su producción y, por lo tanto, en el grado de activación del sistema inmunitario celular en los pacientes con SCA. Una importante limitación en nuestro estudio que tener en cuenta es que la producción endógena de neopterin se puede incrementar ante situaciones de estrés. Aunque es posible que este factor pudiera explicar, en buena parte, el incremento observado en las primeras 24 h del IAM, hay que señalar que el incremento observado en las concentraciones urinarias de neopterin ante situaciones de estrés emocional se ha descrito de forma más tardía, en un periodo que va de 36 a 84 h después<sup>37,38</sup>. Por otro lado, hemos determinado las concentraciones de neopterin en muestras de sangre venosa periférica, no en sangre procedente del seno coronario. Por lo tanto, hemos asumido que las concentraciones séricas de neopterin son reflejo del proceso inflamatorio que acontece en el ámbito arterial coronario. En este sentido, un estudio previo de Fyfe et al<sup>39</sup> demostró que no había diferencias significativas en las concentraciones de neopterin cuando ésta se determinaba en sangre procedente de seno coronario frente a las de sangre procedente de vena cava superior.

## CONCLUSIONES

Los resultados de nuestro estudio demuestran la existencia de variaciones diurnas en la concentración sérica de neopterin en pacientes con SCACEST tratados con angioplastia primaria y permiten afirmar que existen variaciones diurnas en la activación de la respuesta inmunitaria celular en ellos. La trascendencia de este hallazgo reside en contribuir a conocer el mecanismo fisiopatológico que pudiera explicar, al menos en parte, la existencia de variaciones diurnas en el momento de presentación de los SCA. No obstante, es necesario realizar más estudios que ayuden a clarificar los mecanismos que subyacen a la periodicidad de la presentación de las manifestaciones clínicas de la enfermedad cardiovascular. Ello podría contribuir al diseño de estrategias de intervención que proporcionasen mejor protección en los momentos de mayor riesgo.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Alejandro Jiménez Sosa, de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Canarias, su asistencia como asesor estadístico en la revisión del manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
- Matsumori A, Furukawa Y, Hashimoto T, Yoshida A, Ono K, Shioi T, et al. Plasma levels of the monocyte chemotactic and activating factor/monocyte chemoattractant protein-1 are elevated in patients with acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 1997;29:419-23.
- Kervinen H, Manttari M, Kaartinen M, Makynen H, Palosuo T, Pulkki K, et al. Prognostic usefulness of plasma monocyte/macrophage and T-lymphocyte activation markers in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2004;94:993-6.
- Auerbach G, Nar H. The pathway from GTP to tetrahydrobiopterin: three-dimensional structures of GTP cyclohydroxylase I and 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase. *Biol Chem*. 1997;378:185-92.
- Huber C, Batchelor JR, Fuchs D, Hausen A, Lang A, Niederwieser D, et al. Immune response-associated production of neopterin. Release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. *J Exp Med*. 1984;160:310-6.
- Murr C, Widner B, Wirlleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr Drug Metab*. 2002;3:175-87.
- Schumacher M, Halwachs G, Tatzber F, Fruhwald FM, Zweiker R, Watzinger N, et al. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:703-7.
- Gurfinkel EP, Scirica BM, Bozovich G, Macchia A, Manos E, Mautner B. Serum neopterin levels and the angiographic extent of coronary arterial narrowing in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1999;83:515-8.
- Tanaka T, Nakamura Y, Nasuno A, Mezaki T, Higuchi K, Fukunaga H, et al. Plasma concentrations of monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) and neopterin in the coronary circulation of patients with coronary artery disease. Association with the severity of coronary atherosclerosis. *Circ J*. 2004;68:114-20.
- García-Moll X, Coccolo F, Cole D, Kaski JC. Serum neopterin and complex stenosis morphology in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:956-62.
- Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Cosin-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Quiles J, et al. Markers of inflammation and multiple complex stenoses (pancoronary plaque vulnerability) in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Heart*. 2004;90:847-52.
- Kaski JC, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R. Neopterin: still a forgotten biomarker. *Clin Chem* 2005;51:1902-3.
- Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. The MILLIS Study Group. *N Engl J Med*. 1985;313:1315-22.
- Abo T, Kawate K, Itoh K, Kumagai K. Studies on the bioperiodicity of the immune response. Circadian rhythms of human T, B and K cell traffic in the peripheral blood. *J Immunol*. 1981;126:1360-6.
- Libby P. Current concepts of the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:365-9.

16. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, Kopecky SL, Holmes DR, Frye RL, et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2000;101:2883-8.
17. Methe H, Brunner S, Wiegand D, Nabauer M, Koglin J, Edelman ER. Enhanced T-helper-1 lymphocyte activation patterns in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1939-45.
18. Auer J, Berent R, Labetanig E, Erb B. Serum neopterin and activity of coronary artery disease. *Heart Dis*. 2001;3:297-301.
19. Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Fredericks S, Kaski JC. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation*. 2004;110:1747-53.
20. Ray KK, Morrow DA, Sabatine MS, Shui A, Rifai N, Cannon CP, et al. Long-term prognostic value of neopterin: a novel marker of monocyte activation in patients with acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007;115:3071-8.
21. Hernandes Fernandes E, Coelho D, Missel Correa JR, Kumpinski D. Alteraciones circadianas del sistema cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:117-22.
22. Dominguez-Rodriguez A, Garcia-Gonzalez M, Abreu-Gonzalez P. Link between arterial inflammation and circadian rhythm: the oversight aspect in the year 2004. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:688-9.
23. Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. *Circulation*. 2006;114:1863-72.
24. Tanaka A, Kawarabayashi T, Fukuda D, Nishibori Y, Sakamoto T, Nishida Y, et al. Circadian variation of plaque rupture in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004;93:1-5.
25. Jankovic BD. Neuroimmunomodulation. From phenomenology to molecular evidence. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;741:1-38.
26. Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev*. 1991;12:151-80.
27. Born J, Lange T, Hansen K, Molle M, Fehm HL. Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. *J Immunol*. 1997;158:4454-64.
28. Petrovsky N, Harrison LC. The chronobiology of human cytokine production. *Int Rev Immunol*. 1998;16:635-49.
29. 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.
30. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia M, 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.
31. Dominguez-Rodriguez A, Garcia-Gonzalez M, Abreu-Gonzalez 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.
32. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-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.
33. Auzéby A, Bogdan A, Krosi Z, Touitou Y. Time-dependence of urinary neopterin, a marker of cellular immune activity. *Clin Chem*. 1988;34:1866-7.
34. García González MJ, Domínguez Rodríguez A, Abreu González P. Diurnal variations in serum neopterin levels are associated with the pineal hormone melatonin circadian rhythm in healthy human subjects. *J Pineal Res*. 2006;40:288-9.
35. Levi FA, Canon C, Touitou Y, Sulon J, Mechkouri M, Ponsart ED, et al. Circadian rhythms in circulating T lymphocyte subtypes and plasma testosterone, total and free cortisol in five healthy men. *Clin Exp Immunol*. 1988;71:329-35.
36. Rudnicka AR, Rumley A, Lowe GD, Strachan DP. Diurnal, seasonal, and blood-processing patterns in levels of circulating fibrinogen, fibrin D-dimer, C-reactive protein, tissue plasminogen activator, and von Willebrand factor in a 45-year-old population. *Circulation*. 2007;115:996-1003.
37. Christian S, Lampe A, Rumpold G, Geser W, Noisternig B, Chamson E, et al. The influence of daily psychosocial stressors and associated emotions on the dynamic course of urine cortisol and urine neopterin in systemic lupus erythematosus: Experience taken from two "integrative single-case studies". *Z Psychosom Med Psychother*. 2001;47:58-79.
38. Schubert C, Lampe A, Geser W, Noisternig B, Fuchs D, König P, et al. Daily psychosocial stressors and cyclic response patterns in urine cortisol and neopterin in a patient with systemic lupus erythematosus. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28:459-73.
39. Fyfe A, Daly P, Galligan L, Pirc L, Feindel C, Cardella C. Coronary sinus sampling of cytokines after heart transplantation: evidence for macrophage activation and interleukin-4 production within the graft. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:171-6.