

Papel de la neopterina en la medicina cardiovascular

Sr. Editor:

Hemos leído con gran interés el excelente artículo de revisión de Martín-Ventura et al¹ acerca de los biomarcadores en la medicina cardiovascular, en el que se resumen los biomarcadores más estudiados en la literatura, en cuanto a los distintos mecanismos implicados en el desarrollo y la rotura de la placa aterosclerótica, como la disfunción endotelial, la inflamación, el estrés oxidativo, la proteólisis y la trombosis.

En esa extensa y brillante revisión, sin embargo, los autores no mencionan la neopterina, un marcador de activación macrofágica² que en los últimos años ha cobrado especial importancia por su papel en la estratificación de riesgo cardiovascular³.

La neopterina es un derivado de las pteridinas, producida por macrófagos activados estimulados por el interferón gamma. Estudios de nuestro grupo^{4,9} y otros autores¹⁰⁻¹³ demuestran que la neopterina puede ser un marcador pronóstico útil en la estratificación de riesgo de pacientes con enfermedad coronaria. La concentración de neopterina se ha correlacionado con la presencia de placas ateromatosas vulnerables⁷ y se ha demostrado que predicen sucesos en pacientes con síndrome coronario agudo^{4,9-11} o con angina crónica estable⁶, en hipertensos sin enfermedad coronaria obstructiva⁵, en diabéticos¹³ y en pacientes sometidos a coronariografía¹². Además, la neopterina predice la progresión rápida de la enfermedad coronaria en pacientes con angina crónica estable⁸. Dado que este marcador predice sucesos cardiovasculares independientemente de la extensión y la severidad de la enfermedad coronaria^{6,14}, es razonable señalar que las concentraciones elevadas identifican a pacientes con un «fenotipo vulnerable»¹⁵.

Dada la evidencia científica acumulada en la literatura en los últimos años, creemos que la neopterina debe ser considerada un prometedor marcador

pronóstico, con altas posibilidades de encontrar una aplicación práctica en los distintos escenarios clínicos de la cardiopatía isquémica.

Pablo Avanzas^a, Ramón Arroyo-Espiguero^b
y Juan Carlos Kaski^c

^aÁrea del Corazón. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. España.

^cCardiovascular Biology Research Centre. St George's University of London. Reino Unido.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr Drug Metab.* 2002;3:175-87.
- Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Kaski JC. Neopterin and cardiovascular disease: growing evidence for a role in patient risk stratification. *Clin Chem.* 2009;55:1056-7.
- Kaski JC, Consuegra-Sánchez L, Fernández-Berges DJ, Cruz-Fernández JM, García-Moll X, Marrugat J, et al. Elevated serum neopterin levels and adverse cardiac events at 6 months follow-up in Mediterranean patients with non-STsegment elevation acute coronary syndrome. *Atherosclerosis.* 2008 Mar 10 [Epub ahead of print].
- Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Cosín-Sales J, Quiles J, Zouridakis E, Kaski JC. Prognostic value of neopterin levels in treated patients with hypertension and chest pain but without obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2004;93:627-9.
- Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Quiles J, Roy D, Kaski JC. Elevated serum neopterin predicts future adverse cardiac events in patients with chronic stable angina pectoris. *Eur Heart J.* 2005;26:457-63.
- Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Cosín-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.
- Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espiguero 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.
- Kaski JC, Cruz-Fernández JM, Fernández-Berges D, García-Moll X, Martín JL, Mostaza J, et al. Marcadores de inflamación y estratificación de riesgo en pacientes con síndrome coronario agudo: diseño del estudio SIESTA. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:389-95.
- Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, García-González M. Usefulness of neopterin levels and left ventricular function for risk assessment in survivors of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2006;111:318-20.
- Van Haelst PL, Liem A, Van Boven AJ, Veeger NJ, Van Veldhuisen DJ, Tervaert JW, et al. Usefulness of elevated neopterin and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in patients with non-Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003;92:1201-3.
- Grammer TB, Fuchs D, Boehm BO, Winkelmann BR, Maerz W. Neopterin as a predictor of total and cardiovascular mortality in individuals undergoing angiography in the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. *Clin Chem.* 2009;55:1135-46.
- Vengen IT, Dale AC, Wiseth R, Midthjell K, Videm V. Neopterin predicts the risk for fatal ischemic heart disease in type 2 diabetes mellitus Long-term follow-up of the HUNT 1 study. *Atherosclerosis* 2009 Apr 11 [Epub ahead of print].

14. Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Kaski JC. Neopterin —Marker of coronary artery disease activity or extension in patients with chronic stable angina? *Int J Cardiol* 2009 Jan 19 [Epub ahead of print].

15. Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Garcia-Moll X, Kaski JC. Inflammatory biomarkers of coronary atheromatous plaque vulnerability. *Panminerva Med.* 2005;47:81-91.

Respuesta

Sr. Editor:

En relación con los comentarios realizados por los Dres. Alberto Domínguez Rodríguez et al¹ y Pablo Avanzas et al² sobre nuestra reciente revisión de biomarcadores en la medicina vascular³, queremos expresar lo siguiente: en primer lugar, agradecer las amables palabras que ambos grupos han realizado sobre nuestra revisión. Asimismo, quisiéramos comentar el hecho de no citar en dicha revisión la importancia de las variaciones diurnas de los biomarcadores en la enfermedad cardiovascular, así como por no mencionar el papel de la neopterin como biomarcador cardiovascular.

Como bien saben los autores de ambas cartas, el tema de los biomarcadores plasmáticos y la enfermedad cardiovascular es tremendamente amplio. En PubMed existen 1.485 citas cuando introducimos «*plasma biomarkers and atherosclerosis*» y 8.207 sobre la enfermedad cardiovascular. En una excelente revisión sobre el tema⁴, Anderson mencionaba que en 2005 ya existían 177 biomarcadores proteicos asociados a la enfermedad cardiovascular. Las nuevas técnicas, entre ellas la proteómica, van a proporcionar abundante información y es presumible que en los próximos años asistamos a una plétora de potenciales biomarcadores. Paradójicamente, el número de nuevos marcadores proteicos aprobados para su uso diagnóstico en la práctica clínica continúa siendo muy escaso. En nuestra revisión decidimos mencionar los biomarcadores más estudiados implicados en el desarrollo y la rotura de la placa aterosclerótica (la disfunción endotelial, la inflamación, el estrés oxidativo, la proteinólisis y la trombosis), así como nuevos biomarcadores potenciales, algunos de ellos obtenidos en aproximaciones proteómicas.

Respecto a las variaciones diurnas de los biomarcadores en la enfermedad vascular, estamos completamente de acuerdo con los comentarios de Domínguez et al¹. Como muy bien describen, ya se conoce desde hace varios años la relación entre el ritmo circadiano y estacional y la enfermedad coronaria⁵. La variabilidad de las concentraciones plasmáticas de las proteínas implicadas en la génesis del daño vascular también ha sido abordada por varios

autores. Entre esos trabajos conviene mencionar las notables contribuciones de Domínguez et al sobre el ritmo circadiano de la PCR, el CD40L, la melatonina, la interleucina 6, la VCAM-1 y la MMP-9, entre otros, y la enfermedad cardiovascular⁶⁻⁸. Algunas proteínas mencionadas por ellos, como la PCR y el CD40L, tienen mayores concentraciones séricas en la fase de luz (9.00) que en la fase de oscuridad (2.00), mientras que otras como el VCAM-1 presentan mayor concentración sérica en la fase de oscuridad. Por razones bastante obvias, la mayoría de los estudios clínicos se realizan con sangre tomada a primeras horas de la mañana y con los pacientes en ayunas. Aunque todos estos estudios tienen, sin duda, una gran importancia para conocer la implicación de los diversos biomarcadores en el ritmo circadiano y estacional de los eventos cardiovasculares, su extrapolación a la práctica clínica no es fácil, como señalan los mismos autores.

En cuanto al comentario sobre el papel de la neopterin en la enfermedad cardiovascular de Avanzas et al², estamos de acuerdo sobre el importante papel que puede tener la neopterin como biomarcador en la enfermedad coronaria, así como otros biomarcadores que no mencionamos por problemas de espacio (p. ej., PAPP-A o cistatina C, previamente revisados por este mismo grupo⁹). Las contribuciones de los autores, en especial del Prof. Kaski, al papel de la determinación de la neopterin sérica en particular en el síndrome coronario agudo, son bien conocidas por todos los que estamos interesados en los biomarcadores plasmáticos y la enfermedad cardiovascular. Los trabajos de los autores, desde su descripción inicial en 1997¹⁰, han contribuido de manera muy importante a implicar a la neopterin, una proteína producida por macrófagos activados por el interferón gamma, como un marcador pronóstico en la estratificación de riesgo en pacientes con enfermedad coronaria. Recientemente, además, han demostrado que las concentraciones séricas de neopterin pueden ser predictoras de la disfunción del ventrículo izquierdo en pacientes con angina estable crónica¹¹. Los trabajos de los autores han sido ampliamente reconocidos en la literatura y este mismo año han realizado tres excelentes revisiones sobre el tema, que aconsejamos a los lectores de nuestra revista¹²⁻¹⁴. A pesar de no mencionarla en nuestra revisión, esperamos que nuestros comentarios sirvan para colocar a la neopterin en la lista de biomarcadores disponibles y que nuestros admirados autores no tengan que repetir una vez más «*Neopterin: still a forgotten biomarker*»¹⁵.

José Luis Martín-Ventura^a, Luis Miguel Blanco-Colio^a,
José Tuñón^b y Jesús Egido^a

^aLaboratorio de Patología Vascul. Fundación Jiménez Díaz-Universidad Autónoma. Madrid. España.

^bServicio de Cardiología. Fundación Jiménez Díaz-Universidad Autónoma. Madrid. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Domínguez Rodríguez A, Abreu González P. Variaciones diurnas de los biomarcadores en la medicina cardiovascular: importancia clínica. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:1340-1.
2. Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Kaski JC. Papel de la neopterin en la medicina cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:1341-2.
3. 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.
4. Anderson L. Candidate-based proteomics in the search for biomarkers of cardiovascular disease. *J Physiol.* 2005;563:23-60.
5. Marchant B, Ranjadayalan K, Stevenson R, Wilkinson P, Timmis AD. Circadian and seasonal factors in the pathogenesis of acute myocardial infarction: the influence of environmental temperature. *Br Heart J.* 1993;69:385-7.
6. Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P. Seasonal variations in the incidence of acute myocardial infarction are independent or interactive of the brain or the heart? *Int J Cardiol.* 2009 Jun 2 [Epub ahead of print].
7. Domínguez Rodríguez A, Abreu González P, Bosa Ojeda F. Angioplastia primaria y variaciones diurnas. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:709-10.
8. Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, Kaski JC. Diurnal variation of circulating myeloperoxidase levels in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2009 Apr 1 [Epub ahead of print].
9. Piñón P, Kaski JC. Inflamación, aterosclerosis y riesgo cardiovascular: PAPP-A, Lp-PLA2 y cistatina C. ¿Nuevas aportaciones o información redundante? *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:247-58.
10. Gupta S, Fredericks S, Schwartzman RA, Holt DW, Kaski JC. Serum neopterin in acute coronary syndromes. *Lancet.* 1997;349:1252-3.
11. Estévez-Loureiro R, Recio-Mayoral A, Sieira-Rodríguez-Moret JA, Trallero-Araguás E, Kaski JC. Neopterin levels and left ventricular dysfunction in patients with chronic stable angina pectoris. *Atherosclerosis.* 2009 May 3 [Epub ahead of print].
12. Avanzas P, Kaski JC. Neopterin for risk assessment in angina pectoris. *Drug News Perspect.* 2009;22:215-9.
13. Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Kaski JC. Neopterin and cardiovascular disease: growing evidence for a role in patient risk stratification. *Clin Chem.* 2009;55:1056-7.
14. Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Kaski JC. Neopterin —Marker of coronary artery disease activity or extension in patients with chronic stable angina? *Int J Cardiol.* 2009 Jan 19 [Epub ahead of print].
15. Kaski JC, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R. Neopterin: still a forgotten biomarker. *Clin Chem.* 2005;51:1902-3.