

Niveles séricos de metaloproteinasas como biomarcadores predictivos de eventos cardiovasculares adversos en hombres con infarto con elevación del segmento ST

Serum levels of metalloproteinases as predictive biomarkers of adverse cardiovascular events in male patients with ST-segment elevation myocardial infarction

María G. Soberanes-García^{1,2}, Laura Barragán-Huerta^{1,3}, Malinalli Brianza-Padilla¹, Yaneli Juárez-Vicuña¹, Héctor González-Pacheco⁴ y Luis M. Amezcua-Guerra^{1,3*} 

¹Departamento de Inmunología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México; ²Facultad de Medicina, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Tabasco; ³Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, Ciudad de México; ⁴Unidad de Cuidados Coronarios, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México. México

Presentación del caso

El infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) es una condición clínica compleja caracterizada por la oclusión aguda de una arteria coronaria, derivada de la ruptura o erosión de una placa aterosclerótica¹. Una de las complicaciones más relevantes del IAMCEST es el desarrollo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés), los cuales influyen negativamente en la supervivencia del paciente².

La identificación temprana de pacientes con mayor riesgo de desarrollar MACE es crucial para implementar estrategias terapéuticas oportunas y optimizar el seguimiento clínico². Actualmente se utilizan índices de riesgo como la escala de GRACE y el puntaje de riesgo basado en inflamación³. Además, se evalúan biomarcadores que reflejan procesos subyacentes, como la inflamación o el remodelado tisular. Entre estos biomarcadores, las metaloproteinasas de matriz (MMP) han sido identificadas como moléculas relevantes debido a su papel en la degradación de la matriz extracelular y en la progresión de la inestabilidad vascular⁴.

El presente estudio tuvo como objetivo determinar si los niveles séricos de MMP-2, MMP-3 y MMP-9, medidos al ingreso hospitalario, pueden predecir el desarrollo de MACE en hombres con IAMCEST.

Se incluyeron 80 hombres ingresados en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en 2021 con diagnóstico de IAMCEST, dentro de las primeras 24 horas del inicio de síntomas y sin tratamiento de reperfusión previo (protocolo 14-886)¹. Se excluyeron pacientes con enfermedades autoinmunes, neoplasias o infecciones activas. Se tomaron muestras de sangre periférica al ingreso y el suero fue almacenado a -70 °C hasta su análisis. Todo el abordaje diagnóstico y terapéutico fue realizado por el personal médico del instituto, sin influencia de este proyecto en las decisiones clínicas.

Los niveles séricos de MMP-2, MMP-3 y MMP-9 se cuantificaron utilizando un ensayo multiplexado basado en perlas (ProcartaPlex human MMP II Panel; ThermoFisher Scientific, EE.UU.). Se recolectó información demográfica y clínica, y se revisó la evolución intrahospitalaria para identificar MACE, definidos como muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular, insuficiencia

*Correspondencia:

Luis M. Amezcua-Guerra
E-mail: lmamezcuag@gmail.com

Fecha de recepción: 28-08-2024

Fecha de aceptación: 07-01-2025

DOI: 10.24875/ACM.24000160

Disponible en internet: 11-02-2025

Arch Cardiol Mex. 2025;95(3):376-380

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2025 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

cardiaca aguda, angina postinfarto, taquicardia ventricular o bloqueo auriculoventricular avanzado.

Por el tamaño muestral y la robustez para identificar desviaciones extremas, se usó la prueba de D'Agostino-Pearson para evaluar la normalidad de los datos. Se utilizaron medianas (y rango intercuartílico) para describir variables continuas y porcentajes para variables discretas. Se aplicaron las pruebas U de Mann-Whitney y exacta de Fisher para identificar diferencias entre grupos, respectivamente. Las correlaciones se analizaron con el coeficiente rho de Spearman. Se fijó un valor de $p < 0.05$ para la significancia estadística. Los cálculos se realizaron utilizando el *software* GraphPad Prism versión 9.4.1 (GraphPad Inc, EE.UU.).

De los 80 hombres estudiados (mediana de edad: 59 años), 29 desarrollaron MACE durante el seguimiento intrahospitalario (Tabla 1). Se cuantificó un puntaje en la escala de GRACE de 110 (98-122) y un puntaje de riesgo basado en inflamación de 4 (3-5) al ingreso. Los MACE más frecuentes fueron el bloqueo auriculoventricular (15%) y la insuficiencia cardiaca aguda (13%). Solo un paciente falleció (1%).

No se encontraron diferencias significativas en variables como edad, índice de masa corporal, mediadores de inflamación o lisis miocárdica, ni en las escalas de riesgo cardiovascular o la carga aterosclerótica entre los pacientes que desarrollaron MACE y los que no. Sin embargo, se observó una diferencia relevante en el uso de betabloqueadores (79 vs. 37%).

Los niveles séricos de MMP no mostraron diferencias significativas entre los grupos con y sin MACE (Fig. 1A): MMP-2, 277 (260-303) vs. 268 (234-292) pg/ml; MMP-3, 309 (172-430) vs. 284 (198-423) pg/ml, y MMP-9, 1,757 (765-2,444) vs. 1,573 (888-2,219) pg/ml.

En los análisis de asociación (Fig. 1B) se observó una correlación positiva entre MMP-3 y MMP-9, mientras que la MMP-2 no mostró ninguna correlación significativa. La proteína C reactiva correlacionó directamente con el fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) y con el puntaje de riesgo basado en inflamación. La creatinina MB correlacionó con el NT-proBNP, troponina cardiaca T (cTnT) y la escala de GRACE, y esta última también correlacionó con los niveles de NT-proBNP y cTnT.

Aunque diversos estudios han demostrado la relevancia de las MMP en el remodelado vascular y la predicción de MACE^{5,6}, en este estudio no se observaron diferencias significativas en los niveles de MMP-2, MMP-3 y MMP-9 entre los grupos con y sin MACE.

Sluijter et al. analizaron MMP y su inductor EMMPRIN en placas carotídeas de pacientes sometidos a

endarterectomía. Observaron mayor actividad de MMP-8 y MMP-9 en lesiones ricas en macrófagos, mientras que las lesiones con predominio de células de músculo liso mostraron mayor actividad de MMP-2. Además, reportaron que la glucosilación de EMMPRIN podría desempeñar un papel clave en la regulación de las MMP y la desestabilización de la placa⁶. Por su parte, Žaliaduonytė-Pekšienė et al. identificaron que polimorfismos en el gen de MMP-3, pero no en MMP-2 o MMP-9, incrementan el riesgo de IAMCEST⁷. El *Framingham Heart Study* también asoció niveles plasmáticos del inhibidor tisular de MMP (TIMP-1) con factores de riesgo cardiovascular e índices de hipertrofia y disfunción ventricular izquierda⁸. Kulickowski et al. describieron un aumento en MMP-2 y MMP-9 durante la fase aguda del IAMCEST, seguido de una disminución 12 horas después de la intervención coronaria, mientras que los niveles de TIMP-1 aumentaron hasta 48 horas posteriores⁹. En estudios previos de nuestro grupo demostramos que los monocitos de pacientes con angina inestable, pero no de individuos sanos, incrementan significativamente la relación MMP-9/TIMP-1 tras estimulación con interferón gama, un mediador inflamatorio clave⁵.

En relación con la observación de un mayor uso de betabloqueadores entre los pacientes que desarrollaron MACE, es importante destacar que, aunque las guías de tratamiento habitualmente sugieren el uso de betabloqueadores en pacientes post-IAMCEST, particularmente en aquellos con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, un estudio realizado en 91,895 pacientes con IAMCEST sin insuficiencia cardiaca no encontró una asociación entre el uso de betabloqueadores y un menor riesgo de muerte¹⁰.

La técnica de multiplexado resulta ideal para estudios de biomarcadores en investigaciones clínicas y traslacionales, ya que ofrece ventajas sobre los inmunoensayos enzimáticos y la electrotransferencia (*Western blot*), incluyendo la capacidad de medir múltiples moléculas simultáneamente, alta sensibilidad, bajo volumen de muestra requerido y tiempos de respuesta cortos. No obstante, esta técnica está limitada por su costo y la disponibilidad relativamente baja.

La falta de asociación entre los niveles de MMP y el desarrollo de MACE en nuestro estudio podría explicarse por diversos factores, como el perfil étnico-racial de nuestra población, la inclusión exclusiva de hombres (lo que limita la generalización de nuestros resultados a mujeres), el relativamente pequeño número de pacientes incluidos y el tiempo de recolección de muestras (< 24 horas). Además, es relevante considerar que el uso de antibióticos,

Tabla 1. Características clínicas de los participantes*

	Total (n = 80)	Con MACE (n = 29)	Sin MACE (n = 51)	p
Edad, años	59 (56-62)	58 (46-66)	58 (44-69)	0.824
Índice de masa corporal, kg/m ²	27.5 (25.0-30.0)	27.4 (24.6-29.2)	27.5 (24.2-29.9)	0.415
Comorbilidades, n (%)				
Hipertensión	29 (36)	9 (31)	20 (69)	0.475
Diabetes	29 (36)	10 (34.4)	19 (65.6)	> 0.999
Dislipidemia	21 (26)	10 (47.6)	11 (53.4)	0.290
Valores de laboratorio				
CK-MB, ng/ml	77 (13-276)	134 (9-300)	67 (16-272)	0.724
cTnT, pg/ml	2308 (473-9167)	2441 (488-9878)	2308 (574-25210)	0.712
Leucocitos, 1×10 ³ /mm ³	11.9 (10.1-15.3)	13.0 (11.3-15.6)	11.6 (9.7-14.8)	0.101
Plaquetas, 1×10 ³ /mm ³	242 (197-295)	233 (193-265)	248 (203-312)	0.130
Hemoglobina, g/dl	15.2 (16.0-16.8)	15.7 (15.3-16.6)	16.1 (14.7-16.8)	0.602
PCR, mg/l	6.3 (2.4-40.3)	9.8 (4.4-127.5)	5.6 (2.4-38.8)	0.164
Glucosa, mg/dl	137 (118-174)	156 (119-188)	136 (115-167)	0.205
Creatinina, mg/dl	1.0 (0.8-1.2)	1.0 (0.9-1.3)	1.0 (0.8-1.1)	0.303
Albúmina, g/dl	4.1 (3.7-3.7)	4.2 (3.9-4.4)	4.0 (3.7-4.2)	0.059
Colesterol, mg/dl	159 (132-194)	165 (129-193)	160 (133-198)	0.840
c-LDL, mg/dl	103 (75-135)	98 (74-128)	106 (80-144)	0.447
c-HDL, mg/dl	35 (30-40)	35 (31-40)	36 (30-41)	0.989
Triglicéridos, mg/dl	148 (110-192)	160 (108-194)	150 (113-193)	0.864
Ácido úrico, mg/dl	6.2 (5.4-5.3)	6.2 (5.6-7.6)	6.3 (5.1-7.1)	0.501
Puntajes de riesgo cardiovascular				
GRACE	110 (98-122)	112 (102-133)	108 (98-117)	0.137
Puntaje de riesgo basado en inflamación	4 (3-5)	4 (3-6)	4 (3-5)	0.432
FEV1, %	46 (39-53)	44 (37-50)	50 (43-57)	0.042
Carga aterosclerótica en la angiografía, n (%)				
1 vaso	23 (28)	8 (27)	15 (29)	> 0.999
2 vasos	29 (36)	12 (41)	17 (33)	0.480
3 vasos	21 (26)	7 (24)	14 (27)	0.797
3 vasos+tronco	2 (2)	2 (6)	0	0.128
Terapia farmacológica, n (%)				
Estatinas	78 (97)	29 (100)	49 (96)	0.532
Betabloqueadores	42 (52)	23 (79)	19 (37)	0.004
Antiagregantes plaquetarios	78 (97)	28 (96)	50 (98)	> 0.999
Inhibidores del eje RAA	24 (30)	12 (41)	12 (23)	0.112
Trombolíticos	71 (88)	16 (55)	34 (66)	0.343
PCI primaria, n (%)	27 (33)	11 (37)	16 (31)	0.625
Complicaciones intrahospitalarias, n (%)				
Muerte	1 (1)	1 (3)	-	-
Accidente cerebrovascular	1 (1)	1 (3)	-	-
Insuficiencia cardíaca aguda	11 (13)	11 (37)	-	-
Bloqueo auriculoventricular	12 (15)	12 (41)	-	-
Angina	1 (1)	1 (3)	-	-
Taquicardia ventricular	3 (3)	3 (10)	-	-

*Los datos se expresan en medianas y rangos intercuartílicos (Q1-Q3), a menos que se especifique lo contrario.

c-HDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; CK-MB: creatinina MB; cTnT: troponina cardíaca T; FEV1: fracción de expulsión de ventrículo izquierdo; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; PCI: intervención coronaria percutánea; PCR: proteína C reactiva de alta sensibilidad; RAA: renina-angiotensina-aldosterona.

estatinas y bloqueadores del receptor de angiotensina II podrían interferir con la producción de MMP.

En conclusión, los niveles séricos de MMP-2, MMP-3 y MMP-9 no mostraron diferencias significativas entre los pacientes con IAMCEST que desarrollaron MACE

y aquellos que no. Dado que la identificación de pacientes en riesgo sigue siendo crucial para mejorar los desenlaces clínicos, se requieren estudios adicionales en poblaciones diversas para esclarecer el papel de las MMP como biomarcadores en el IAMCEST.

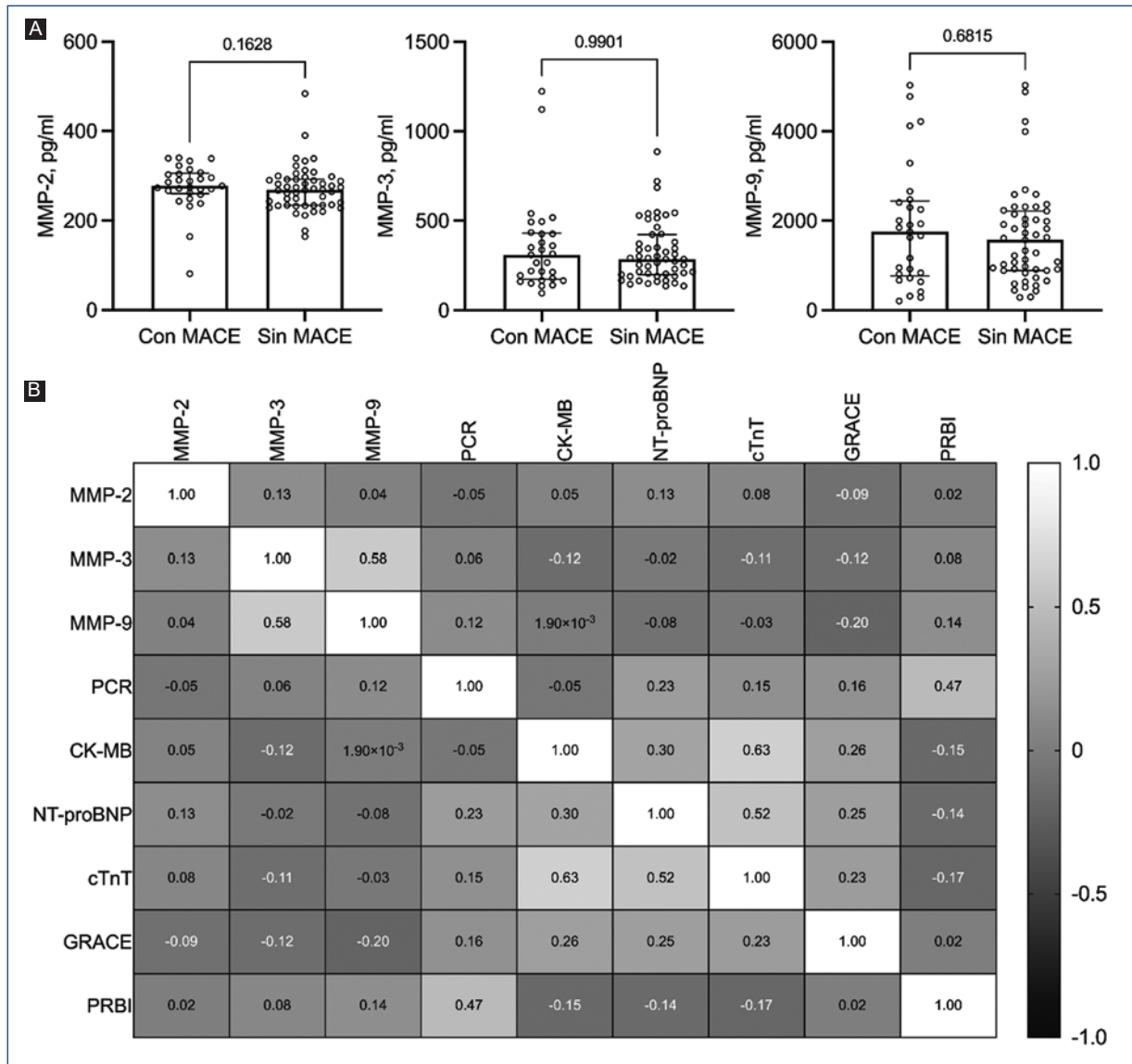


Figura 1. A: niveles séricos de MMP en pacientes que desarrollaron MACE en comparación con aquellos que no los desarrollaron. **B:** matriz de correlación que muestra el grado de asociación, representado por el coeficiente de correlación de Spearman, entre los niveles de MMP, PCR, CK-MB, NT-proBNP, cTnT, la escala de GRACE y el PRBI. La escala de grises representa el grado de correlación, variando de -1.0 (negro) a 1.0 (blanco). CK-MB: creatinina MB; cTnT: troponina cardíaca T; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; MMP: metaloproteinasas de matriz; NT-proBNP: fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B; PCR: proteína C reactiva; PRBI: puntaje de riesgo basado en inflamación.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética de la institución.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation*. 2018;138:e618-51.
2. Abu-Assi E, López-López A, González-Salvado V, Redondo-Diéguez A, Peña-Gil C, Bouzas-Cruz N, et al. The risk of cardiovascular events after an acute coronary event remains high, especially during the first year, despite revascularization. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:11-8.
3. González-Pacheco H, Bojalil R, Amezcua-Guerra LM, Sandoval J, Eid-Lidt G, Arias-Mendoza A, et al. Derivation and validation of a simple inflammation-based risk score system for predicting in-hospital mortality in acute coronary syndrome patients. *J Cardiol*. 2019;73:416-24.
4. Wei M, Pan H, Guo K. Association between plasma ADAMTS-9 levels and severity of coronary artery disease. *Angiology*. 2021;72:371-80.
5. Springall R, Amezcua-Guerra LM, Gonzalez-Pacheco H, Furuzawa-Carballeda J, Gomez-Garcia L, Marquez-Velasco R, et al. Interferon-gamma increases the ratio of matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in peripheral monocytes from patients with coronary artery disease. *PLoS One*. 2013;8:e72291.
6. Sluijter JP, Pulskens WP, Schoneveld AH, Velema E, Strijder CF, Moll F, et al. Matrix metalloproteinase 2 is associated with stable and matrix metalloproteinases 8 and 9 with vulnerable carotid atherosclerotic lesions: a study in human endarterectomy specimen pointing to a role for different extracellular matrix metalloproteinase inducer glycosylation forms. *Stroke*. 2006;37:235-9.
7. Žaliaduonytė-Pekšienė D, Lesauskaitė V, Liutkevičienė R, Tamakauskas V, Kviesulaitis V, Šinkūnaitė-Maršalkienė G, et al. Association of the genetic and traditional risk factors of ischaemic heart disease with STEMI and NSTEMI development. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2017;18:1470320317739987.
8. Sundström J, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Sawyer DB, et al. Relations of plasma total TIMP-1 levels to cardiovascular risk factors and echocardiographic measures: the Framingham heart. *Eur Heart J*. 2005;26(4):418; author reply 418-9.
9. Kuliczowski W, Urbanik J, Hallén J, Woźniak M, Poloński L, Mysiak A, et al. Matrix metalloproteinases and the activity of their tissue inhibitors in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Kardiol Pol*. 2013;71:453-63.
10. Dondo TB, Hall M, West RM, Jernberg T, Lindahl B, Bueno H, et al. β -Blockers and mortality after acute myocardial infarction in patients without heart failure or ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2710-20.