

Asociación de las metaloproteasas de matriz con el pronóstico en pacientes hospitalizados por COVID-19

Association of matrix metalloproteinases with poor prognosis in hospitalized patients with COVID-19

María Marcos-Jubilar^{1*}, María Panizo¹, Ana Alfonso-Pierola¹, Josune Orbe^{2,3,4}, Félix Alegre⁵, Allan Argueta⁶, Rita Troyas⁷, José L. Del-Pozo⁸, María D. Lozano⁶, José A. Páramo^{1,9} y Ramón Lecumberri^{1,9}

¹Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra; ²Laboratorio de Aterotrombosis, CIMA, Universidad de Navarra; ³Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, IdISNA. Navarra; ⁴RICORS-Cerebrovascular Diseases, Instituto Salud Carlos III, Madrid; ⁵Departamento de Medicina Interna, Clínica Universidad de Navarra; ⁶Departamento de Anatomía Patológica, Clínica Universidad de Navarra; ⁷Facultad de Medicina, Universidad de Navarra; ⁸División de Enfermedades Infecciosas, Clínica Universidad de Navarra. Navarra; ⁹CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. España

Resumen

Introducción: El estado inflamatorio asociado al SARS-CoV-2 puede originar daño pulmonar y endotelial. Las metaloproteasas (MMP) y sus inhibidores son las encargadas de la degradación y remodelado tisular, alterando su función en los procesos inflamatorios, pudiendo tener un papel en la fisiopatología del COVID-19. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo en pacientes hospitalizados entre marzo y diciembre de 2020 por COVID-19. Se midieron los niveles plasmáticos de MMP (1, 2, 7, 9 y 10) y del inhibidor tisular de metaloproteasas-1 (TIMP-1) al ingreso. La variable principal fue mortalidad por todas las causas; las variables secundarias fueron una variable compuesta que incluía la mortalidad durante la hospitalización, necesidad de ventilación mecánica, ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) o desarrollo de trombosis arterial/venosa, y la duración de la estancia hospitalaria. **Resultados:** Se incluyeron 151 pacientes (media de edad 62±14 años). El 9,9% de los pacientes fallecieron, 17,9% requirieron ingreso en UCI y 7,9% desarrollaron un episodio trombótico. La MMP-10 se asoció con la mortalidad (CP: 6,05; IC95%: 1,80-20,36; p=0,004). Tanto MMP-10 como TIMP-1 se asociaron de forma independiente con la variable compuesta, y TIMP-1 se asoció el tiempo de hospitalización. **Conclusiones:** Los niveles basales de MMP-10 y TIMP-1 son predictores de episodios clínicos desfavorables en pacientes hospitalizados con COVID-19.

Palabras clave: COVID-19. Pronóstico. Metaloproteasas de matriz. Mortalidad.

Abstract

Introduction: Pro-inflammatory scenario associated to SARS-CoV-2 leads to lung and endothelial severe injury. Matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors, involved in tissue degradation and remodeling, are dysregulated in inflammatory processes and could play a role in the pathophysiology of COVID-19. **Material and methods:** Retrospective study of COVID-19 patients that required hospitalization between March and December 2020. We measured MMPs (1, 2, 7, 9, and 10) and tissue inhibitor of MMPs-1 (TIMP-1) plasma levels collected on admission. The primary outcome was all-cause death during hospitalization. Secondary endpoints included a composite of death, requirement of mechanical ventilation or intensive care unit (ICU) admission and venous/arterial thrombosis, as well as the length of the hospital stay (length of stay [LOS]).

Correspondence:

*María Marcos-Jubilar

E-mail: mmarcos.3@unav.es

0036-4355 / © 2021 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 09-11-2021

Fecha de aceptación: 21-12-2021

DOI: 10.24875/SANGRE.M22000002

Disponible en internet: 16-06-2022

Sangre. 2022;41(1):19-26

www.revistasangre.com

Results: We included 151 patients (mean age 62 ± 14 years). About 9.9% of patients died during hospitalization, 17.9% required transfer to the ICU, and 7.9% developed a thrombotic event. In the multivariate analysis, MMP-10 associated with the risk of death (OR: 6.05; 95% CI, 1.80-20.36; $p = 0.004$). Both, MMP-10 and TIMP-1 levels, were independently associated with worse combined results, while TIMP-1 was associated with an increase in LOS. **Conclusion:** Baseline MMP-10 and TIMP-1 levels are predictors of unfavorable outcome in hospitalized COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19. Prognosis. Matrix metalloproteinases. Mortality.

Introducción

El cuadro clínico relacionado con la infección por SARS-CoV-2 es muy variable. Mientras que algunos individuos permanecen asintomáticos o sólo sufren síntomas constitucionales leves, otros desarrollan neumonía bilateral grave que puede verse agravada por una respuesta hiperinflamatoria del huésped que contribuye significativamente a la patogénesis de la COVID-19.^{1,2}

Desde el inicio de la pandemia se han descrito varios factores de riesgo para el desenlace clínico de la COVID-19. De hecho, la edad avanzada se asocia a una mayor morbilidad.³ Además, también se han identificado varios biomarcadores pronósticos: el dímero D (DD), la interleucina 6 (IL-6), la ferritina, el recuento de linfocitos o la proteína C reactiva (PCR), entre otros.⁴ Cabe destacar que existe una estrecha relación entre la inflamación y los sistemas hemostáticos, conocida como tromboinflamación o inmunotrombosis, que conduce al desarrollo de trombosis micro y macrovasculares en pacientes con COVID-19 grave, incluso a pesar de la administración de trombopropilaxis farmacológica.⁵

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son endopeptidasas dependientes de zinc con actividad proteolítica que contribuyen a la degradación de la matriz extracelular, a la remodelación y a la regeneración de los tejidos. La actividad de las MMP está regulada por los inhibidores tisulares de las MMP (TIMP) que se fijan directamente al dominio catalítico de las MMP. Las MMP se han investigado ampliamente en patologías vasculares asociadas a la remodelación arterial tales como la aterosclerosis, la trombosis y la inflamación.⁶ Los trabajos anteriores de nuestro grupo y de otros demostraron que tanto las MMP como los TIMP estaban implicados en el avance de la aterosclerosis y en el daño cerebral tras un ACV, y que están asociados al pronóstico del paciente.^{7,8}

Las MMP también podrían estar implicadas en diferentes trastornos pulmonares inflamatorios y fibróticos.⁹ Dado que muchos pacientes con COVID-19 severa muestran un extenso daño en el tejido pulmonar,

nuestra hipótesis es que las MMP/TIMP podrían desempeñar un papel en la fisiopatología de la enfermedad y, por lo tanto, comportarse como potenciales nuevos biomarcadores pronósticos y dianas terapéuticas.

Métodos

Población de estudio

Entre marzo y diciembre de 2020, se recogió el plasma citratado remanente de los estudios basales al ingreso de pacientes adultos consecutivos (≥ 18 años) con infección por COVID-19 confirmada mediante RT-PCR que requirieron hospitalización en nuestro centro, antes de iniciar tratamiento. El plasma fue almacenado a -80°C hasta su análisis. Todos los pacientes incluidos fueron hospitalizados inicialmente en una planta de hospitalización convencional.

Para el presente estudio se seleccionó una muestra aleatoria de 152 pacientes. Los datos demográficos, las características clínicas, los tratamientos y los resultados se obtuvieron de forma retrospectiva mediante revisión de las historias clínicas electrónicas que, en el caso de los pacientes con COVID-19, incorporaron una plantilla específica homogénea que incluía el índice de severidad de neumonía (CURB-65). Se registraron los análisis de sangre rutinarios que incluían parámetros inflamatorios tales como PCR, IL-6, ferritina y DD. El comité ético de investigación de ámbito institucional local (Proyecto 2020.208) aprobó el estudio.

Resultados

El resultado principal del estudio fue la mortalidad por todas las causas durante la hospitalización. Los objetivos secundarios fueron la mortalidad junto con la necesidad de ventilación mecánica o ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (variable combinada 1); la mortalidad más la necesidad de ventilación mecánica o ingreso en UCI más la trombosis venosa o arterial (variable combinada 2) y la duración de la estancia hospitalaria (duración de la estancia [LOS]).

Análisis de MMP y TIMP en plasma

Las muestras de suero y plasma en ayunas se recogieron mediante venopunción, se centrifugaron (20 minutos a 1200 g dos veces) y se almacenaron a -80 °C hasta su posterior análisis. Las muestras de plasma se descongelaron y se mezclaron en un agitador vórtex. Las MMP-1, -2, -7, -9 y -10 se midieron con el panel 2 de MMP humanas MAP (Milliplex, Millipore, Darmstadt, Alemania) en una plataforma Luminex 200 (tecnología Luminex, Comercial Rafer S.L., España), las concentraciones mínimas detectables (CMD) y los coeficientes de variación intraensayo (CV) fueron los siguientes MMP-1: 3 pg/ml y 2,6%, MMP-2: 200 pg/ml y 5,4%; MMP-7: 97 pg/ml y 3,7%; MMP-9: 2 pg/ml y 1,9%; y MMP-10: 5 pg/ml y 2,1%. Los niveles de TIMP-1 se midieron con el kit ELISA para TIMP-1 (R&D Systems, Minneapolis, Estados Unidos) en un sistema ELISA automático (Triturus, Movaco, España) con una CMD de < 0,08 ng/ml y una CV intraensayo del 4,2%.

Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad. Las variables con distribución normal se expresaron como media y desviación estándar (DE) y las que no tenían distribución normal como mediana y rango intercuartílico. Las MMP se clasificaron por cuartiles. La correlación entre las variables se evaluó con la prueba de Spearman.

Se utilizaron regresiones logísticas univariantes y multivariantes para establecer la correlación existente entre los niveles de MMP y los resultados clínicos. Sólo se introdujeron en el modelo multivariante aquellos factores estadísticamente significativos en el modelo univariante con $p < 0,05$. Se calculó la curva de características operativas del receptor (ROC) para aquellas MMP que demostraron tener una correlación con los puntos finales primarios o secundarios.

Se identificaron las variables asociadas a una mayor duración de la estancia mediante modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox univariantes y multivariantes. Se trazaron curvas de Kaplan-Meier para las variables de interés. Se realizó la prueba de Mantel-Cox (log-rank) para comparar entre categorías.

La significación estadística quedó fijada en $p < 0,05$ (prueba bilateral). Los cálculos se realizaron con el paquete estadístico STATA (versión 15; StataCorp LP, College Station, Texas; Estados Unidos).

Resultados

Las principales características basales de los 151 pacientes válidos (se excluyó un paciente porque se descartó el COVID-19 después del ingreso) se muestran en la **tabla 1**. La media de edad fue de 62 ± 14 años y 65% eran varones. Un total de 69 (46%) y 31 (21%) pacientes presentaban hipertensión y diabetes mellitus, respectivamente, mientras que el 9% de los pacientes recibió tratamiento anticoagulante antes del ingreso. El tiempo medio transcurrido entre el inicio de los síntomas y el ingreso fue de 7 días (rango: 0-23). El nivel medio inicial del DD fue de 940 ng/ml (rango: 229-16.110). Según la escala CURB-65, el 63% de los pacientes fueron clasificados como de riesgo bajo o moderado, mientras que el 37% fueron considerados pacientes de alto riesgo. Los tratamientos más utilizados contra el SARS-CoV-2 fueron esteroides, estatinas e hidroxiquina. Todos los pacientes, excepto uno, recibieron profilaxis antitrombótica, principalmente con dosis estándar de heparina de bajo peso molecular (HBPM). La estancia media fue de 8 días (rango: 3-35). En total, 15 pacientes (9,9%) murieron durante la hospitalización, 27 (17,9%) requirieron traslado a UCI y 12 pacientes (7,9%) desarrollaron un episodio trombotico (un paciente desarrolló un tromboembolismo arterial y venoso).

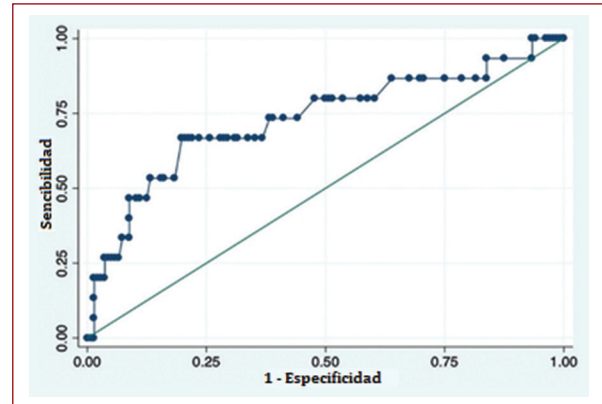
Los niveles medios de plasma basales de MMP y TIMP-1 se muestran en la **tabla 2**. Existían correlaciones positivas estadísticamente significativas pero débiles ($R < 0,4$ en todos los casos) entre ellos y también otros biomarcadores inflamatorios tales como el recuento de neutrófilos, la PCR, la ferritina o la IL-6 (datos no mostrados). La distribución de las muertes y las variables secundarias combinadas 1 y 2 según los cuartiles de MMP y TIMP-1 se muestran en la **tabla 2**. Dos terceras partes de los pacientes que fallecieron (10 de 15) pertenecían al cuartil superior de los niveles de MMP-10. Por el contrario, sólo se registró una muerte entre los pacientes del cuartil inferior de TIMP-1. Se observaron tendencias similares en los demás resultados secundarios combinados.

En el análisis univariante, la edad, la ferritina, la IL-6, la puntuación obtenida en la escala CURB y los niveles de MMP-10 se asociaron significativamente a mortalidad (**Tabla 3**). Sin embargo, en el análisis multivariante, los niveles del cuartil más alto de MMP-10 fueron el único factor que se asoció significativamente al riesgo de muerte (*odds ratio* [OR] 6,05; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,80-20,36; $p = 0,004$). Área bajo la curva

Tabla 1. Características basales, tratamiento y resultados de los pacientes inscritos

Variable	n = 151
Edad (años); media (DE)	62 ± 14
Sexo masculino; n (%)	98 (64,9)
Comorbilidades; n (%):	
– Hipertensión arterial	69 (45,7)
– Diabetes mellitus	31 (20,5)
– Cardiopatía	20 (13,3)
– Enfermedad pulmonar	21 (13,9)
– Cáncer activo	4 (2,6)
– Antecedente de trombosis arterial	12 (7,9)
– Antecedente de tromboembolismo venoso	4 (2,6)
– Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	48 (31,8)
Tratamiento anticoagulante antes del ingreso; n (%)	13 (8,6)
Días desde el inicio de los síntomas; media (rango)	7 (0-23)
Valores de laboratorio; media (DE) o mediana (rango intercuartil):	
– Hemoglobina (g/dL)	13,6 ± 1,7
– Leucocitos (× 103/L)	5,8 (0,3-24,9)
– Neutrófilos (× 103/L)	4,2 (0,02-23,3)
– Linfocitos (× 103/L)	1,0 (0,09-2,8)
– Monocitos (× 103/L)	0,4 (0,04-1,5)
– Plaquetas (× 103/L)	191 (27-741)
– Tiempo de protrombina (%)	94% (20-115%)
– Fibrinógeno (mg/dL)	605 (346-1081)
– Dímero D (ng/ml)	940 (229-16110)
– Antitrombina (%)	103 (80-130)
– PCR (mg/dL)	7,84 (0,12-48,6)
– LDH (UI/L)	325 (143-683)
– Ferritina (ng/ml)	842 (14-5185)
– IL-6 (pg/ml)	26,7 (1,5-2984)
Puntuación de CURB-65 ≥ 2 puntos; n (%)	56 (37,0)
Tratamiento para COVID-19; n (%):	
– Hidroxicloroquina	79 (52,3)
– Lopinavir+ritonavir	32 (21,2)
– Esteroides	102 (67,6)
– Tocilizumab	14 (9,3)
– Pravastatina	136 (90,1)
– Remdesivir	13 (8,6)
– Sarilumab	20 (13,3)
– Otro	7 (4,6)
Tratamiento antitrombótico durante el ingreso:	
– Ninguno	1 (0,7)
– Dosis profiláctica de HBPM	107 (70,9)
– Dosis intermedia de HBPM	28 (18,5)
– Dosis terapéutica de HBPM	14 (9,3)
– ACOD	1 (0,7)
– Estancia hospitalaria media (días); mediana (rango intercuartil)	8 (3-35)
Resultados clínicos (n, %):	
– Muerte	15 (9,9)
– Traslado a la UCI/ventilación mecánica	27 (17,9)
– Trombosis arterial	7 (4,6)
– Trombosis venosa	6 (4,0)

IMC: Índice de Masa Corporal; PCR: proteína C-reactiva; LDH: deshidrogenasa láctica; IL-6: interleucina 6; HBPM: heparina de bajo peso molecular; ACOD: anticoagulante oral directo; UCI: unidad de cuidados intensivos.

**Figura 1.** Curva ROC de MMP-10 para la mortalidad. ABC: 0,729 (0,574-0,884); p = 0,004.

(AUC) ROC de la MMP-10 para la predicción de la mortalidad fue de 0,73 (Figura 1).

En cuanto a las variables combinadas secundarias 1 y 2, tanto la MMP-10 como el TIMP-1 se asociaron de forma independiente con el riesgo de eventos adversos (Tabla 4). En el análisis multivariante, el OR (IC del 95%) para la variable combinada 1 fue de 3,12 (1,31-7,44) y 5,44 (1,21-24,53), respectivamente. Para la variable combinada 2, el OR (IC del 95%) fue de 3,32 (1,41-7,83) y 4,38 (1,22-15,76), respectivamente, superior al obtenido para el DD, 2,41 (1,05-5,57).

Por último, la edad, el sexo, los niveles de TIMP-1, los niveles de MMP-10, el recuento de linfocitos y la puntuación obtenida en la escala CURB-65 se asociaron a la prolongación de la duración de la estancia hospitalaria (Tabla 5). En el análisis multivariante, tanto los niveles más bajos de TIMP-1 como el recuento de linfocitos se asociaron, de forma independiente, a la prolongación de la duración de la estancia hospitalaria (HR [IC95%]: 0,64 [0,43-0,95] y 2,48 [1,1-2,28], respectivamente). La estancia hospitalaria fue más corta entre los pacientes del cuartil más bajo de TIMP-1 (Figura 2).

Discusión

Nuestros resultados sugieren que existe una relación entre los niveles de MMP-10 y de TIMP-1 en el desenlace de los pacientes hospitalizados con COVID-19. Un resultado adverso fue más probable entre pacientes del cuartil más alto de los niveles plasmáticos de MMP-10 y menos probable en los pacientes del cuartil más bajo de los niveles de TIMP-1. Cabe destacar que el análisis multivariante confirmó que existe una mayor correlación entre ambos biomarcadores en lo que a los

Tabla 2. Niveles de MMP y TIMP-1 en muestras de plasma en el momento del ingreso y distribución de los resultados del estudio en base a los cuartile

	Mediana (RIQ)	Muertes (T1/T2/T3/T4)	Variable combinada 1 (Q1/Q2/Q3/Q4)	Variable combinada 2 (T1/T2/T3/T4)
MMP-1 (ng/ml)	1,08 (0,73-1,76)	3/6/3/3	8/10/7/8	9/10/7/10
MMP-2 (ng/ml)	71,43 (59,55-84,52)	4/4/4/3	11/7/8/7	12/7/9/8
MMP-7 (ng/ml)	8,06 (6,82-10,12)	2/3/4/6	7/10/7/9	8/10/8/10
MMP-9 (ng/ml)	21,42 (12,29-47,77)	2/6/4/3	10/9/6/8	11/10/5/10
MMP-10 (pg/ml)	526,62 (383,72-762,20)	2/2/1/10	8/7/3/15	9/7/3/17
TIMP-1 (ng/ml)	124,17 (89,67-178,17)	1/3/3/8	2/7/12/12	3/9/11/13

RIQ: rango intercuartílico.

Variable combinada 1: muerte o necesidad de UCI o ventilación mecánica.

Variable combinada 2: muerte o necesidad de UCI o ventilación mecánica o episodio trombótico.

Tabla 3. Análisis univariante y multivariante de los factores de riesgo de mortalidad

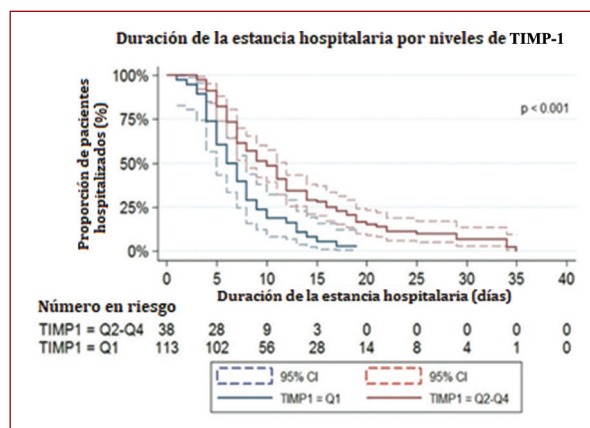
	p	Univariante OR (IC95%)	p	Multivariante OR (IC95%)
Edad	0,025	1,05 (1,01-1,10)	0,099	1,04 (0,99-1,09)
Sexo	0,676	1,26 (0,42-3,76)		
MMP-1*	0,670	0,75 (0,20-2,82)		
MMP-2*	0,670	0,75 (0,20-2,82)		
MMP-7*	0,150	2,26 (0,75-6,84)		
MMP-9*	0,670	0,75 (0,20-2,82)		
MMP-10*	0,001	6,07 (2,55-25,58)	0,004	6,05 (1,80-20,36)
TIMP-1**	0,116	5,23 (0,66-41,20)		
DD > 1000 ng/ml	0,117	2,46 (0,80-7,58)		
Recuento de linfocitos	0,061	0,29 (0,08-1,06)		
PCR	0,091	1,04 (0,99-1,09)		
Ferritina	0,047	1,00 (1,00-1,00)	0,071	1,00 (0,99-1,00)
IL-6	0,038	1,00 (1,00-1,00)		
Puntuación en la escala CURB ≥ 2 puntos	0,036	3,41 (1,08-10,75)		
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	0,124	0,30 (0,07-1,39)		

*Cuartil 4 frente a cuartiles 1-3.

**Cuartil 1 frente a cuartiles 2-4.

IMC: Índice de Masa Corporal; DD: dímero D; PCR: proteína C-reactiva;

IL-6: interleucina 6.

**Figura 2.** Duración de la estancia hospitalaria según los niveles de TIMP-1.

resultados se refiere que con otros biomarcadores asociados previamente al pronóstico (como por ejemplo el DD). Además, los niveles de TIMP-1 también se asociaron a una estancia hospitalaria más larga.

En algunos pacientes, la COVID-19 induce una tormenta de citoquinas que se asocia a una lesión pulmonar aguda y al síndrome de distress respiratorio agudo y a un estado protrombótico que ponen en peligro la oxigenación.^{5,10} La inmunotrombosis es un mecanismo clave en la fisiopatología de la COVID-19. Las MMP son producidas principalmente por las células inflamatorias tales como son los neutrófilos y los monocitos,^{11,12} si bien algunas MMP y sus inhibidores también pueden ser producidas en el tejido pulmonar por las células estructurales del árbol bronquial y los alvéolos al ser estimuladas.¹² La expresión y actividad de las MMP son

Tabla 4. Análisis univariante y multivariante de los factores de riesgo para los resultados combinados 1 y 2

	p	Univariante OR (IC95%)	p	Univariante OR (IC95%)
Variable combinada 1				
Edad (años)	0,038	1,03 (1,00-1,06)		
Sexo (masculino)	0,289	0,63 (0,27-1,48)		
MMP-1*	0,959	0,98 (0,40-2,41)		
MMP-2*	0,620	0,79 (0,31-2,01)		
MMP-7*	0,676	1,21 (0,50-2,89)		
MMP-9*	0,969	0,98 (0,40-2,41)		
MMP-10*	0,002	3,64 (1,59-8,32)	0,010	3,12 (1,31-7,44)
TIMP-1**	0,011	6,81 (1,54-29,97)	0,027	5,44 (1,21-24,53)
DD > 1000 ng/ml	0,080	2,02 (0,92-4,44)		
Recuento de linfocitos	0,024	0,35 (0,14-0,87)		
PCR	0,014	1,05 (1,01-1,09)		
Ferritina	0,013	1,00 (1,00-1,00)	0,060	1,00 (0,99-1,00)
IL-6	0,045	1,00 (1,00-1,00)		
Puntuación escala CURB $\geq$ 2 puntos	0,005	3,20 (1,43-7,16)		
Obesidad (IMC $\geq$ 30 kg/m ²)	0,529	0,76 (0,32-1,79)		
Variable combinada 2				
Edad (años)	0,030	1,03 (1,00-1,06)		
Sexo (masculino)	0,294	0,64 (0,28-1,46)		
MMP-1*	0,601	1,25 (0,54-2,92)		
MMP-2*	0,716	0,85 (0,35-2,07)		
MMP-7*	0,601	1,25 (0,54-2,92)		
MMP-9*	0,601	1,25 (0,54-2,92)		
MMP-10*	0,001	4,25 (1,89-9,59)	0,006	3,32 (1,41-7,83)
TIMP-1**	0,014	4,81 (1,38-16,74)	0,024	4,38 (1,22-15,76)
DD > 1000 ng/ml	0,008	2,89 (1,32-6,35)	0,039	2,41 (1,05-5,57)
Recuento de linfocitos	0,010	0,31 (0,13-0,76)		
PCR	0,022	1,04 (1,01-1,08)		
Ferritina	0,063	1,00 (0,99-1,00)		
IL-6	0,062	1,00 (0,99-1,00)		
Puntuación CURB $\geq$ 2 puntos	0,020	2,50 (1,16-5,42)		
Obesidad (IMC $\geq$ 30 kg/m ²)	0,318	0,65 (0,28-1,62)		

*Cuartil 4 frente a cuartiles 1-3.

**Cuartil 1 frente a cuartiles 2-4.

Variable combinada 1: muerte o necesidad de UCI o ventilación mecánica.

Variable combinada 2: muerte o necesidad de UCI o ventilación mecánica o episodio trombótico.

IMC: Índice de Masa Corporal; DD: dímero D; PCR: proteína C-reactiva; IL-6: interleucina 6.

muy limitadas en los tejidos pulmonares sanos, pero podrían desempeñar un papel importante en el proceso de afectación del tejido pulmonar en los trastornos inflamatorios.^{12,13} Concretamente, se ha demostrado que la MMP-10 es fundamental en la eliminación del daño pulmonar a través de la acción de los macrófagos.¹⁴ La producción de MMP-10 se ve estimulada por citoquinas como la IL-1, el TNF-alfa o la calicreína¹⁵ todas ellas sobreexpresadas en la COVID-19.^{10,16} La heparina, los esteroides y el TIMP-1 pueden actuar como inhibidores de la MMP-10.^{15,17} Para bloquear esta respuesta inflamatoria, los corticosteroides y el tocilizumab (mAb recombinante humanizado dirigido contra el receptor de IL6) son terapias que se emplean habitualmente, a día de hoy, en pacientes con infección grave.¹ Además, la profilaxis con heparina ha

demostrado ser eficaz en la prevención de la mortalidad por COVID-19.⁵ En cuanto al TIMP-1, se ha sugerido una implicación relevante tanto en la inflamación como en los procesos inducidos por citoquinas como la lesión pulmonar por el virus influenza.^{14,18} No sólo es un inhibidor de las MMP, sino también una molécula con actividades independientes con respecto a las MMP.¹⁹ En consecuencia, en modelos experimentales, el TIMP-1 se ha asociado al desarrollo de fibrosis pulmonar.^{20,21} Además, los niveles más altos de TIMP-1 están asociados a la fibrosis pulmonar.¹³

Las MMP y sus inhibidores también se asocian tanto a la gravedad como a la mortalidad en la sepsis.²² Sin embargo, hasta la fecha, pocos estudios han evaluado el papel de las MMP en la infección por COVID-19. Un pequeño estudio de casos y controles que incluyó a 51

Tabla 5. Factores asociados a la duración de la estancia hospitalaria

	p	Univariante	p	Multivariante
		HR (IC95%)		HR (IC95%)
Edad	0,029	0,99 (0,98-1,00)		
Sexo	0,048	1,41 (1,00-1,98)		
MMP-1*	0,953	1,01 (0,70-1,47)		
MMP-2*	0,959	0,99 (0,68-1,44)		
MMP-7*	0,838	1,04 (0,72-1,51)		
MMP-9*	0,863	0,97 (0,67-1,41)		
MMP-10*	0,039	0,66 (0,45-0,98)		
TIMP-1**	0,001	0,52 (0,35-0,76)	0,027	0,64 (0,43-0,95)
DD > 1000 ng/ml	0,564	0,91 (0,66-1,26)		
Recuento de linfocitos	0,001	1,78 (1,29-2,45)	0,013	2,48 (1,1-2,28)
PCR	0,267	0,99 (0,97-1,01)		
Ferritina	0,115	1,00 (0,99-1,00)		
IL-6	0,930	1,00 (0,99-1,00)		
Puntuación CURB ≥ 2 puntos	0,028	0,68 (0,49-0,96)		
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	0,471	1,14 (0,80-1,61)		

*Cuartil 4 frente a cuartiles 1-3.

**Cuartil 1 frente a cuartiles 2-4.

IMC: Índice de Masa Corporal; DD: dímero D; PCR: proteína C-reactiva; IL-6: interleucina 6.

pacientes demostró que los pacientes con COVID-19 grave presentaban mayores niveles de MMP-1.²³ Además, se informaron niveles más bajos de MMP-2 y más altos de MMP-9 en pacientes con COVID-19 en estado crítico que en los controles. Los mayores niveles de MMP-2 y MMP-9 parecían estar asociados a la mortalidad durante la hospitalización y resultaron ser mejores predictores que las puntuaciones obtenidas en las escalas SAPS3 o SOFA.²⁴ Por último, un pequeño estudio que incluyó a 20 pacientes con COVID-19 sugiere que las MMP juegan un papel alterando la barrera hematoencefálica.²⁵ En nuestro estudio, la MMP-10 se asoció a la mortalidad y a peores resultados, y la TIMP-1 a peores resultados y la duración de la hospitalización. Las diferencias halladas entre estos estudios previos y nuestros resultados podrían estar relacionadas con las características de las

poblaciones estudiadas; la mayoría de los pacientes de los análisis mencionados estaban en la UCI mientras que nuestra cohorte de pacientes estaba hospitalizada en una planta de hospitalización convencional y las muestras se obtuvieron en el momento del ingreso. Además, se deben tener en cuenta las posibles interferencias de los tratamientos del COVID-19 con los niveles plasmáticos de las MMP (en nuestro caso, los pacientes no habían iniciado aún ningún tratamiento). Adicionalmente, en nuestro estudio, el DD se asoció con un peor resultado en la variable combinada y el recuento de linfocitos con una mayor duración en la estancia hospitalaria. Ambos parámetros se han asociado con anterioridad a la gravedad y pronóstico de la COVID-19.^{26,27}

Debemos reconocer que nuestro estudio presenta algunas limitaciones, como el número limitado de pacientes y eventos, la falta de un grupo de control y el diseño retrospectivo, si bien todos los pacientes fueron tratados de forma homogénea siguiendo el mismo protocolo de tratamiento, lo cual limita la variabilidad inter-individual. La falta de confirmación patológica en las muestras de tejido es otra de las deficiencias.

Conclusión

Los niveles basales de MMP-10 y TIMP-1 son predictores de peor desenlace en pacientes hospitalizados por COVID-19 y podrían explorarse como potenciales dianas terapéuticas.

Financiación

Ninguna.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de seres humanos y animales.

Protección de personas animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

Bibliografía

- Angriman F, Ferreyro BL, Burry L, Fan E, Ferguson ND, Husain S, et al. Interleukin-6 receptor blockade in patients with COVID-19: placing clinical trials into context. *Lancet Respir Med*. 2021;9:655-64.
- Alwafi H, Naser AY, Qanash S, Brinji AS, Ghazawi MA, Alotaibi B, et al. Predictors of length of hospital stay, mortality, and outcomes among hospitalised COVID-19 patients in Saudi Arabia: a cross-sectional study. *J Multidiscip Healthc*. 2021;14:839-52.
- Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, Sanchis J, Berto-meu-González V, Fácila L, et al. The effect of age on mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis with 611, 583 subjects. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21:915.
- Samprathi M, Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: an up-to-date review. *Front Pediatr*. 2021;8:607647.
- Levi M, Coppens M. Vascular mechanisms and manifestations of COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2021;9:551-3.
- Rodríguez JA, Orbe J, Páramo JA. Metalloproteasas, remodelado vascular y síndromes aterotrombóticos. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:959-67.
- Purroy A, Roncal C, Orbe J, Meilhac O, Belzunze M, Zalba G, et al. Matrix metalloproteinase-10 deficiency delays atherosclerosis progression and plaque calcification. *Atherosclerosis*. 2018;278:124-34.
- Cuadrado E, Rosell A, Penalba A, Slevin M, Alvarez-Sabín J, Ortega-Aznar A, et al. Vascular MMP-9/TIMP-2 and neuronal MMP-10 up-regulation in human brain after stroke: a combined laser microdissection and protein array study. *J Proteome Res*. 2009;8:3191-7.
- Hardy E, Fernandez-Patron C. Targeting MMP-regulation of inflammation to increase metabolic tolerance to COVID-19 pathologies: a hypothesis. *Biomolecules*. 2021;11:390.
- Parasher A. COVID-19: current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J*. 2021;97:312-20.
- Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:519-31.
- Gueders MM, Foidart JM, Noel A, Cataldo DD. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs in the respiratory tract: potential implications in asthma and other lung diseases. *Eur J Pharmacol*. 2006;533:133-44.
- Lagente V, Boichot E. Role of matrix metalloproteinases in the inflammatory process of respiratory diseases. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;48:440-4.
- McMahan RS, Birkland TP, Smigiel KS, Vandivort TC, Rohani MG, Manicone AM, et al. Stromelysin-2 (MMP10) moderates inflammation by controlling macrophage activation. *J Immunol*. 2016;197:899-909.
- Clark IM, Swingler TE, Sampieri CL, Edwards DR. The regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40:1362-78.
- Solun B, Shoenfeld Y. Inhibition of metalloproteinases in therapy for severe lung injury due to COVID-19. *Med Drug Discov*. 2020;7:100052.
- Batra J, Robinson J, Soares AS, Fields AP, Radisky DC, Radisky ES. Matrix metalloproteinase-10 (MMP-10) interaction with tissue inhibitors of metalloproteinases TIMP-1 and TIMP-2: binding studies and crystal structure. *J Biol Chem*. 2012;287:15935-46.
- Allen JR, Ge L, Huang Y, Brauer R, Parimon T, Cassel SL, et al. TIMP-1 promotes the immune response in influenza-induced acute lung injury. *Lung*. 2018;196:737-43.
- Moore CS, Crocker SJ. An alternate perspective on the roles of TIMPs and MMPs in pathology. *Am J Pathol*. 2012;180:12-6.
- Tang H, Mao J, Gao L, Liu J, Wu T. Effect of antisense TIMP-1 cDNA on the expression of TIMP-1 and MMP-2 in lung tissue with pulmonary fibrosis induced by bleomycin. *Mol Med Rep*. 2013;7:149-53.
- Manoury B, Caulet-Maugendre S, Guéron I, Lagente V, Boichot E. TIMP-1 is a key factor of fibrogenic response to bleomycin in mouse lung. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2006;19:471-87.
- Lorente L, Martín MM, Labarta L, Díaz C, Solé-Violán J, Blanquer J, et al. Matrix metalloproteinase-9, -10, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 blood levels as biomarkers of severity and mortality in sepsis. *Crit Care*. 2009;13:R158.
- Syed F, Li W, Relich RF, Russell PM, Zhang S, Zimmerman MK, et al. Excessive matrix metalloproteinase-1 and hyperactivation of endothelial cells occurred in COVID-19 patients and were associated with the severity of COVID-19. *J Infect Dis*. 2021;224:60-9.
- Avila-Mesquita CD, Couto AE, Campos LC, Vasconcelos TF, Michelon-Barbosa J, Corsi CA, et al. MMP-2 and MMP-9 levels in plasma are altered and associated with mortality in COVID-19 patients. *Biomed Pharmacother*. 2021;142:112067.
- Mohammadhosayni M, Mohammadi FS, Ezzatifar F, Gorabi AM, Khosrojerdi A, Aslani S, et al. Matrix metalloproteinases are involved in the development of neurological complications in patients with Coronavirus disease 2019. *Int Immunopharmacol*. 2021;100:108076.
- Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, Aryal BB, Dangol D, Bajracharya T, et al. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One*. 2021;16:e0256744.
- Izovicov A, Ragusa MA, Tortosa F, Marzio MA, Agnoletti C, Bengoalea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: a systematic review. *PLoS One*. 2020;15:e0241955.