



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### La enzima mieloperoxidasa como importante biomarcador en los servicios médicos de salud

*The enzyme mieloperoxidasa like important biomarcador in the medical services of health*

Dionis Ruiz Reyes <sup>1\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3061-1892>

Emily Enríquez Pérez <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9995-3738>

Adriel Herrero Díaz <sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-4016-6553>

<sup>1</sup> Universidad Ciencias Médicas de Villa Clara. Facultad de Medicina. Villa Clara. Cuba.

<sup>2</sup> Universidad Ciencias Médicas de Villa Clara. Facultad de Sagua la Grande. Villa Clara. Cuba.

**\*Autor para correspondencia:** [dionys.reyes@nauta.cu](mailto:dionys.reyes@nauta.cu)

**Recibido:** 01/09/2023

**Aceptado:** 23/11/2023

**Cómo citar este artículo:** Ruiz Reyes D, Enríquez Pérez E, Herrero Díaz A. La enzima mieloperoxidasa como importante biomarcador en los servicios médicos de salud. Med. Es. [Internet]. 2024 [citado fecha de acceso]; 4(1). Disponible en: <https://revmedest.sld.cu/index.php/medest/article/view/195>

## RESUMEN

**Introducción:** los avances tecnológicos en el ámbito de la medicina microscópica han permitido adentrarse en el funcionamiento molecular de los procesos celulares, donde juegan un papel fundamental las proteínas enzimáticas. La mieloperoxidasa es una hemoproteína que se encuentra



almacenada principalmente en los gránulos azurófilos de los neutrófilos polimorfonucleares humanos, monocitos y macrófagos.

**Objetivo:** caracterizar la enzima mieloperoxidasa como importante biomarcador para el diagnóstico de enfermedades en los servicios médicos de salud.

**Diseño Metodológico:** se realizó una revisión bibliográfica comprendida en el período de julio a agosto del 2023, donde se consultaron artículos originales, reportes de caso y revisiones sistemáticas de acceso abierto en publicaciones académicas revisadas por pares, de los últimos 5 años. Se revisaron las bases de datos de SciELO, Regmed, Dialnet, Mayo clinic, entre otras.

**Desarrollo:** la actividad de la MPO se emplea, hace tiempo, como un marcador que indica la presencia de procesos inflamatorios. Juega un rol preponderante en la fisiopatología de la COVID-19. Elevados niveles se encuentran en varias enfermedades, entre las que se distingue el cáncer. La MPO, podría contribuir al mecanismo de defensa contra agentes infecciosos, como también favorecer la patogénesis de la enfermedad al provocar daño a los tejidos adyacentes.

**Conclusiones:** la actividad de la enzima mieloperoxidasa resultó significativa como marcador de riesgo cardiovascular, cáncer, procesos inflamatorios y tiene actividad predictora con respecto al daño vascular. Asimismo ha servido de referencia como marcador pronóstico de gravedad de la COVID-19.

**Palabras clave:** Biomedicina; Enzima; Mieloperoxidasa; Salud

## ABSTRACT

**Introduction:** the technological advances in the environment of the microscopic medicine have allowed going into in the molecular operation of the cellular processes, where they play a fundamental paper the enzymatic proteins. The mieloperoxidasa is a hemoprotein that is stored mainly in the granules azurofilos of the neutrophils human polimorfonucleares, monocytes and macrophages.

**Objective:** to characterize the enzyme mieloperoxidasa like important biomarcador for the diagnosis of illnesses in the medical services of health.

**Methodological design:** he/she was carried out a bibliographical revision understood in the period of July to August of the 2023, where original articles, case reports and systematic revisions of access were consulted opened up in



academic publications revised for even, of the last 5 years. The databases of SciELO were revised, Regmed, Dialnet, MayoClinic, among others.

**Development:** the activity of the MPO is used, a while ago, as a marker that indicates the presence of inflammatory processes. It plays a preponderant list in the fisiopatología of the COVID-19. High levels are in several illnesses, among those that he/she is distinguished the cancer. The MPO, it could contribute to the defense mechanism against infectious agents, as well as to favor the pathogenesis from the illness when causing damage to the adjacent fabrics.

**Conclusions:** the activity of the enzyme mieloperoxidasa was significant as marker of cardiovascular risk, cancer, inflammatory processes and he/she has activity predictor with regard to the vascular damage. Also it has served as reference as marker presage of graveness of the COVID-19.

**Keywords:** Benefits, Enzyme, Mieloperoxidasa, Services Of Health

## INTRODUCCIÓN

Los avances tecnológicos en el ámbito de la medicina microscópica han permitido a la comunidad científica adentrarse en el funcionamiento molecular de los procesos celulares, en donde juegan un papel fundamental las proteínas enzimáticas. <sup>(1)</sup>

Las enzimas son proteínas complejas que producen un cambio químico específico en los organismos vivos gracias a su función como catalizadores, lo que les permite acelerar la velocidad de la reacción química al disminuir la energía de activación. <sup>(1)</sup>

En su estructura globular, presentan un sitio o centro activo, lugar al que se une el sustrato para transformarse en producto, mientras que la enzima no sufre ningún cambio. Esta actividad catalítica se ve afectada por: cambios en la temperatura, desnaturalización por cambios en el pH, concentración del sustrato, concentración enzimática y la presencia de inhibidores (competitivos o no). <sup>(1)</sup>

Las peroxidases son un tipo de enzimas ampliamente distribuidas en toda la escala filogenética. Catalizan reacciones bisustrato de carácter redox, utilizando peróxido como oxidante, y un segundo sustrato de características reductoras que es oxidado por el peróxido. <sup>(1)</sup>

Los miembros de la subfamilia de proteínas Chordata peroxidasa incluyen: mieloperoxidasa (MPO), peroxidasa de eosinófilos (EPO), lactoperoxidasa

(LPO) y peroxidasa tiroidea (TPO). Cada una cataliza reacciones fisiológicamente importantes y comparten características estructurales críticas, pero se expresan de manera diferente, tanto con respecto a la ubicación intracelular como tisular. <sup>(2)</sup>

La mieloperoxidasa es una hemoproteína que se encuentra almacenada principalmente en los gránulos azurófilos de los neutrófilos polimorfonucleares humanos, monocitos y macrófagos. Cataliza la conversión de peróxido de hidrógeno y cloruro a ácido hipocloroso. Es capaz de dañar lípidos y lipoproteínas favoreciendo la termogénesis y los daños vasculares. También se relaciona la disminución de vasodilatadores como el óxido nítrico. <sup>(2)</sup>

El peso molecular de la enzima se estima entre 130-150 kDa. Las subunidades pesadas se unen a través de un enlace disulfuro simple y a cada una de ellas se le une covalentemente un grupo prostético hemo. Estas subunidades son las únicas glicosiladas y contienen entre 2-4 % de carbohidratos. El contenido de aminoácidos se caracteriza por presentar aproximadamente 1150 residuos, que se corresponden con 573 aminoácidos en cada homodímero. De ellos 466 forman la subunidad pesada y 107 la subunidad ligera. Se reporta que esta proteína es fuertemente catiónica con un punto isoeléctrico mayor de 10 y su pH óptimo es de 5. <sup>(3)</sup>

La MPO es una enzima lisosomal que se libera en vacuolas fagocíticas durante la activación celular y su grado de actividad está directamente relacionado con la concentración de neutrófilos en el tejido inflamado; formándose radicales reactivos que provocan daño oxidativo en los lugares de la inflamación. Posteriormente, la MPO sale al fluido extracelular y a la circulación general, por lo que la medición de esta actividad enzimática ha sido considerada un sensible marcador cuantitativo de la quimiotaxis y de la infiltración de neutrófilos en el proceso inflamatorio, también es considerada como un indicativo de estrés oxidativo. <sup>(4,5)</sup>

La actividad de la mieloperoxidasa plasmática y leucocitaria se relaciona con la cardiopatía isquémica, demostrada angiográficamente, y este aumento es independiente de otros factores de riesgo. La incidencia de muerte y de infarto miocárdico (IM) aumentaba marcadamente en pacientes con valores de MPO >350µg/l, incluso, aunque presentaran niveles indetectables de troponina T y proteína C reactiva normal. La MPO se puede considerar un marcador de inestabilidad de la placa y un buen predictor temprano de riesgo, así como de la posterior incidencia de procesos cardiovasculares en pacientes con Síndrome Coronario Agudo (SCA) incluso en aquellos sin evidencia de necrosis cardíaca. <sup>(6)</sup>

Desde 1968 se conocía de la acción de las peroxidases en diferentes procesos inmunes. No obstante, las investigaciones internacionales enfocadas en dichas enzimas, especialmente MPO, cobraron auge desde la década del 80 del pasado siglo. Los estudios más destacables, completos e informativos fueron los de Tobler A y Hinter AN, quienes ahondaron en las posibles implicaciones de los procesos oxidativos en distintas circunstancias. En América Latina, la mayoría de los autores siguieron la línea de investigación de MPO asociada a procesos vasculares. Tal es el caso de Correa JG. <sup>(8)</sup>

En Cuba, los estudios más recientes de la MPO recogen su actividad en el marco de los sistemas cardiovascular e inmune. El artículo redactado por González Fanjul et al., <sup>(6)</sup> publicado en la revista Acta Médica del Centro, indicó que la MPO, según las variables biológicas y demográficas, no proyecta resultados significativos como marcador vascular.

La misma autora publicó un artículo donde, siguiendo la línea de investigación de la MPO en el sistema cardiovascular, estableció la relación entre dicha enzima y las variables sobrepeso, hiperglicemia y sexo masculino en un grupo de trabajadores. <sup>(7)</sup>

Más recientemente, un estudio desarrollado en la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara determinó la actividad de dicha enzima durante infecciones por COVID-19 a través de un método espectrofotométrico como parte de un método de validación. <sup>(8)</sup>

A pesar de la importancia biológica de todas las peroxidases de mamíferos en la fisiología humana, los estudios recientes se han limitado en gran medida a la de MPO, con algunas excepciones notables. En consecuencia, esta revisión se centra en los detalles conocidos de la MPO humana, a fin de responder a la pregunta científica: ¿Es la enzima mieloperoxidasa un biomarcador confiable para diagnosticar enfermedades en los servicios médicos de salud?

Lo anterior haya justificación evidente en el interés científico relacionado a la enzima en cuestión, además de la poca visibilidad que el estudiantado médico les otorga a artículos afines a tal temática, debido a su densidad o dificultad de adquisición. Por tanto, el objetivo de la presente revisión es: caracterizar la enzima mieloperoxidasa como importante biomarcador para el diagnóstico de enfermedades en los servicios médicos de salud.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó una revisión bibliográfica comprendida en el período de julio a agosto del 2023, donde se consultaron artículos originales, reportes de caso y revisiones sistemáticas de acceso abierto en publicaciones académicas

revisadas por pares, de los últimos 5 años. Se revisaron las bases de datos de ScieELO, Regmed, Dialnet, MayoClinic, entre otras. De esta manera se seleccionaron 26 artículos, donde más del 75 % son de los últimos 5 años, y mediante un análisis de las publicaciones, se extrajo la información de interés. Los términos de búsqueda incluyeron beneficios, enzima, mieloperoxidasa, servicios de salud, así como su traducción al inglés.

## DESARROLLO

### Gen MPO

El gen que codifica la MPO humana contiene doce exones y se encuentra en el cromosoma 17q22. La expresión del gen MPO ocurre entre las etapas tardías de mieloblastos y promielocitos del desarrollo mielóide normal y se apaga rápidamente a medida que las células se diferencian. En consecuencia, la biosíntesis de MPO en condiciones normales ocurre solo en precursores mieloides que residen en la médula ósea y no en fagocitos maduros en circulación o en tejido. <sup>(9)</sup>

Solo una de las tres regiones promotoras identificadas en la MPO humana opera *in vivo*, mientras que las tres son operativas en la expresión de la MPO murina. Muchos factores ejercen un control estricto del desarrollo y del tejido de la expresión del gen MPO, tanto en los precursores mieloides normales como en el contexto de las leucemias agudas. Una discusión exhaustiva de la regulación del gen MPO está más allá del alcance de esta revisión, pero la importancia del polimorfismo -463GA en el promotor de MPO merece una mención. <sup>(9)</sup>

Los informes del laboratorio de Reynolds describieron por primera vez la existencia del polimorfismo -463G/A en el elemento de respuesta del receptor Alu en la región promotora del gen MPO de primates, con el alelo -463G asociado con una mayor expresión génica. Los agonistas de PPAR- $\gamma$  promueven una mayor expresión del gen MPO en los macrófagos, una respuesta que es bloqueada por los estrógenos y por las estatinas. <sup>(9)</sup>

Las últimas observaciones proporcionan vínculos provocativos entre la expresión aumentada de MPO y la biología de los macrófagos en enfermedades inflamatorias como la aterosclerosis, una enfermedad ya asociada con modificaciones de lipoproteínas dependientes de MPO y otros elementos críticos en el desarrollo de la aterosclerosis y enfermedades neurológicas. <sup>(9)</sup>

Además, muchos estudios han examinado la relación entre el polimorfismo -463GA y el riesgo, ya sea aumentado o disminuido, de un amplio espectro de enfermedades humanas, que incluyen fibrosis quística, hipertensión, neoplasias malignas, vasculitis inflamatorias y enfermedades neurodegenerativas, para nombrar unos pocos. Dado que muchos de los trastornos de interés son de origen poligénico, la incapacidad de identificar asociaciones claras con un polimorfismo en un solo gen como MPO ha sido un desafío. <sup>(7,8)</sup>

## MPO y alteraciones cardiovasculares

La actividad de la MPO se emplea, hace tiempo, como un marcador que indica la presencia de procesos inflamatorios en modelos experimentales en animales. Existen técnicas para determinarlo en ratas y existen referencias en la literatura reciente para determinarlo en humanos.

En un estudio realizado por Ventura et al. <sup>(9)</sup> se demostró que la hipertensión, la dislipidemia y el síndrome coronario agudo se asocian con un aumento de la actividad de la mieloperoxidasa, que provoca la peroxidación lipídica y contribuye al desarrollo de la aterosclerosis, porque inician un proceso inflamatorio en el endotelio vascular.

Adolfo Rubinstein desarrolló un modelo analítico basado en datos de la mortalidad Argentina y la prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovascular. La hipertensión fue el factor más influyente tanto en hombres como en mujeres, porque la patogénesis de la hipertensión es el resultado del gasto cardíaco y la resistencia vascular sistémica. <sup>(10)</sup>

Todo esto conduce a cambios en el espesor de las paredes de los vasos sanguíneos, lo que incide en el aumento de la resistencia vascular periférica en pacientes hipertensos y provoca isquemia, que es precedida por la acumulación y activación de neutrófilos degranulados en la circulación coronaria de los pacientes, aumentando de la presión arterial y nivel de enzimas. <sup>(11)</sup>

Se ha descrito la asociación de la inflamación crónica y los estados de resistencia a la insulina con una mayor actividad de la MPO y un mayor estrés oxidativo (EO), la disfunción endotelial y del riesgo cardiovascular, lo que puede explicar la analogía con los resultados de la investigación de Galve et al., <sup>(12)</sup> y González Fanjul et al. <sup>(6)</sup>

¿Cuál es el mecanismo químico detrás de esto? Pues la familia de las hemoperoxidasas genera una batería de oxidantes tanto con fines sintéticos, como en la defensa inmunitaria innata frente a patógenos. La mieloperoxidasa

(MPO) es el miembro de la familia más promiscuo y genera poderosas especies oxidantes, incluido el ácido hipocloroso (HOCl). <sup>(9)</sup>

Si bien la formación de HOCl es importante en la eliminación de patógenos, esta especie también está implicada en el daño del tejido del huésped y en múltiples enfermedades inflamatorias. La formación de oxidantes y el daño significativos se producen extracelularmente como resultado de la liberación de MPO a través de la fuga fagolisosomal, la lisis celular y la trampa extracelular formación y tráfico inapropiado. <sup>(9)</sup>

La MPO se une fuertemente a las biomoléculas extracelulares, incluidos los glicosaminoglicanos polianiónicos, los proteoglicanos, las proteínas y el ADN. Esto localiza la MPO y el daño subsiguiente, al menos en parte, en sitios y especies específicos, incluidos los componentes de la matriz extracelular (ECM) y las proteínas/lipoproteínas plasmáticas. <sup>(10)</sup>

La MPO unida a biopolímero conserva o ha mejorado la actividad catalítica, aunque también hay evidencia disponible para efectos no catalíticos. Estas interacciones, particularmente en las superficies celulares y con la ECM/glucoáliz, inducen una disfunción celular y una expresión génica alterada. La MPO se une con mayor afinidad a algunos componentes dañados de la ECM, lo que racionaliza su acumulación en los sitios de inflamación. <sup>(11)</sup>

Las biomoléculas y los fragmentos dañados por MPO actúan como quimioatrayentes y activadores celulares, y pueden modular la expresión de genes y proteínas en células vírgenes, de acuerdo con un ciclo creciente de adhesión, actividad, daño y función celular alterada de MPO en sitios de leucocito sin filtración y activación, con daño tisular subsiguiente y disfunción. <sup>(11)</sup>

Por otra parte, la hipercolesterolemia como factor de riesgo cardiovascular no mostró resultados significativos con respecto a la actividad enzimática en la investigación de González Fanjul et al. <sup>(6)</sup> Sin embargo, Galve et al., <sup>(12)</sup> constató que las principales novedades en lípidos se enmarcan en nuevos hallazgos del valor de control del colesterol LDL y el colesterol no-HDL (lipoproteínas de alta densidad), que guardan relación con los niveles de MPO.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la principal causa de muerte en todo el mundo, y la mayoría de las muertes por ECV están relacionadas con la cardiopatía coronaria (CC). La misma, se caracteriza por una estenosis vascular crónica y una subsiguiente lesión isquémica/daño de órgano diana, mediada principalmente por la remodelación inflamatoria de la pared arterial. <sup>(12)</sup>

Los niveles elevados de MPO se han asociado con mayor riesgo cardiovascular en pacientes prediabéticos. Además, la cuantificación de los niveles de MPO podría ser especialmente útil para la evaluación del riesgo de mortalidad en las primeras horas posteriores a un infarto agudo de miocardio (IAM).<sup>(12)</sup>

La disfunción endotelial es la manifestación preaterosclerótica asociada con la invasión de células inmunitarias en la pared del vaso y la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Está bien documentado que la MPO está enriquecida en placas ateroscleróticas y que la concentración plasmática de MPO es un factor predictivo de mortalidad cardiovascular, después de la angiografía en humanos.<sup>(13)</sup>

Se cree que la actividad de cloración de la MPO es particularmente perjudicial durante la ECV, ya que las LDL y HDL son vulnerables a la oxidación por HOCl y alteran la función endotelial a través de la interferencia con la producción de óxido nítrico. HOCl también induce la apoptosis endotelial.

La inhibición farmacológica de la MPO por la hidrazida del ácido 4-aminobenzoico reduce la formación de placas en el modelo de aterosclerosis con inactivación de la apolipoproteína E de ratón (ApoE -/-).<sup>(13)</sup>

Recientemente, una nueva generación de inhibidores de MPO de molécula pequeña redujo significativamente el tamaño de los núcleos necróticos de lesiones ateroscleróticas en ratones Ldlr -/- alimentados con una dieta occidental. A pesar de que el área de la placa aterosclerótica permaneció similar, la inhibición de la MPO dió como resultado la estabilización de la placa aterosclerótica en este modelo murino.<sup>(12)</sup>

Contradictorio con este estudio es que se observó un aumento en la aterosclerosis en ratones MPO -/-. Esto puede sugerir que los intermedios reactivos generados por MPO podrían ser protectores en la aterosclerosis murina o, alternativamente, en la participación microbiana después de la desactivación completa de MPO, una enzima antimicrobiana crucial. La última posibilidad está respaldada por un trabajo separado que muestra los efectos proaterogénicos de Porphyromonas gingivalis en ratones, conejos y cerdos.<sup>(13)</sup>

Se ha demostrado que los niveles séricos altos de tiocinato (SCN<sup>-</sup>) mejoran la supervivencia a largo plazo en pacientes después de un infarto agudo de miocardio. Irónicamente, los fumadores que suelen estar en riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (CVD por sus siglas en inglés) temprano tienen niveles sanguíneos elevados de SCN<sup>-</sup>. A diferencia del ácido

hipocloroso, el ácido hipotiosiano puede degradarse específicamente a través de la tiorredoxina reductasa, lo que reduce su capacidad oxidativa in vivo. <sup>(14)</sup>

De esta forma, HOSCN puede sesgar el perfil oxidativo de MPO, reduciendo así la lesión oxidativa de la pared arterial en la aterosclerosis. Esto es consistente con las observaciones en ratones ApoE -/- alimentados con una dieta occidental, que han reducido el tamaño de la placa aterosclerótica después de 8 semanas de tratamiento con NaSCN. <sup>(15)</sup>

En este estudio, los niveles séricos proinflamatorios de IL-6 disminuyeron, mientras que los niveles de IL-10 aumentaron con el tratamiento con NaSCN, aunque no se observó ningún efecto sobre la infiltración de monocitos o granulocitos en la placa aterosclerótica. <sup>(16)</sup>

Del mismo modo, la suplementación con SCN – en ratones Ldlr -/- propensos a la aterosclerosis transgénicos para MPO humana disminuyó el área total de la placa sin cambios en las concentraciones séricas de MPO entre los ratones suplementados con SCN– y los de control. En conjunto, estos estudios destacan el potencial terapéutico para modular la actividad oxidativa de la MPO hacia la producción de HOSCN en la cardiopatía coronaria. <sup>(16)</sup>

## MPO como marcador inflamatorio

Se ha demostrado la participación de la MPO en varias enfermedades pulmonares, entre estas; el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, la bronconeumonía, el asma, la fibrosis pulmonar idiopática y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en las que se ha constatado su presencia al analizar marcadores de estrés oxidante, que es la disfunción metabólica causada por el desequilibrio entre la generación de ERO que supera a los mecanismos antioxidantes del organismo, conduciendo a la predisposición de daño y alteración de la homeostasis intracelular. La MPO ha sido cuantificada, en el lavado bronco alveolar y en el plasma, presentando una correlación directa con la presencia de otros marcadores de estrés oxidante. <sup>(17)</sup>

La deficiencia de MPO es un trastorno del metabolismo oxidativo y uno de los trastornos hereditarios más frecuentes de los fagocitos que aparece con una frecuencia de 1 cada 4000 sujetos. La MPO constituye la base del tinte verde del pus que se acumula en las zonas de la infección. Hay estudios que sugieren que pacientes con inmunodeficiencias celulares, fagocíticas y otras inmunodeficiencias primarias presentan mayor susceptibilidad a infecciones micóticas, fundamentalmente la Cándida y el Aspergillus. <sup>(18)</sup>

La MPO ha estado indirectamente implicada en desempeñar un papel en la carcinogénesis, a través de la activación de procarcinógenos e intermediarios genotóxicos. <sup>(18,19)</sup>

La MPO se utiliza como índice de diferenciación entre las leucemias linfoblásticas y mieloblásticas, por el aumento de la enzima en estas últimas. Se observó un aumento significativo de MPO inversamente correlacionado con la concentración de hemoglobina en pacientes con sicklemlia, lo que sugiere que las células polimorfonucleares y el sistema del complemento están involucrados en los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. <sup>(20,21)</sup>

### **Metallo-óxidorreductasas promisorias como biomarcadores de cáncer**

Cada vez hay más pruebas de un vínculo entre la MPO, la inflamación y el cáncer. Es uno de los componentes principales de las llamadas trampas extracelulares de neutrófilos (NETs). Las NETs se forman durante la muerte celular específica de los neutrófilos, caracterizada por la liberación de hebras de ADN unidas a histonas y otras 20 proteínas. <sup>(22)</sup>

Por otro lado, la ceruloplasmina (CP) es una enzima multifuncional: ayuda a la transferrina a unirse al hierro, que oxida de Fe<sup>2+</sup> a Fe<sup>3+</sup>, mediando su actividad ferroxidasa, complementada con otra actividad oxidasa contra muchas aminas aromáticas y fenoles. Se encuentran altas concentraciones en varias enfermedades, entre las que se distingue el cáncer. <sup>(22)</sup>

La catalasa (CAT) es la segunda actividad enzimática más abundante después de la superóxido dismutasa (SOD) que degrada los niveles de EROs asociados con diversas condiciones patológicas como el cáncer. <sup>(23)</sup>

Otra de las metalo-oxidasas es la superóxido dismutasa (SOD), una familia de metalo-isoenzimas que contienen cobre, zinc, manganeso o hierro; catalizan la conversión del anión superóxido en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y O<sub>2</sub>, de ahí que sea considerada una enzima antioxidante "barrendera" .<sup>(22, 23)</sup>

Además de las enzimas mencionadas anteriormente, existe otro grupo de proteínas que pueden mediar en la infección, la inflamación y varios otros procesos como la neoplasia. Estos incluyen la proteína C reactiva, la glicoproteína ácida α-1, la albúmina, la transferrina y la propia ceruloplasmina, todos los cuales se denominan reactivos de fase aguda. <sup>(22)</sup>

### **Mieloperoxidasa en exudado periapical de dientes con periodontitis apical asintomática (PAA) y absceso apical agudo (AAA)**

Varios procesos patológicos han sido relacionados con el incremento de la actividad de la MPO, lo que estaría asociado con un aumento del riesgo al estrés oxidativo, como en el caso de las enfermedades infecciosas (generales o locales), las enfermedades inflamatorias y la isquemia/reperfusión. Dentro de estas patologías se encuentran: hipercolesterolemia familiar, síndrome coronario agudo, aterosclerosis, cirrosis hepática, hepatitis crónica, fibrosis quística, leucemia mieloide aguda, enfermedades neurológicas degenerativas, entre otras. <sup>(24)</sup>

Se ha establecido que la actividad de la MPO está directamente relacionada con el número de PMNs infiltrados en los tejidos. Por esta razón, la actividad de la MPO se utiliza en estudios de inflamación para determinar el índice de migración leucocitaria y por lo tanto el nivel de estrés oxidativo. <sup>(24)</sup>

En las patologías periapicales se produce un proceso inflamatorio que afecta a los tejidos perirradiculares del diente, este proceso se encuentra regulado por la actividad proteolítica de diversos mediadores, entre ellos enzimas como las metaloproteinasas de matriz extracelular (MMPs) y la actividad de los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMPs). Un desequilibrio entre estos elementos se relaciona con daño tisular. <sup>(24)</sup>

Las MMPs corresponden a una amplia familia de endopeptidasas, dependientes de zinc y calcio que actúan a pH neutro y que se expresan por varios tipos celulares que incluyen queratinocitos, células mesenquimales, células endoteliales y leucocitos. En conjunto son capaces de degradar la mayoría de los componentes de membrana basal y MEC. Se clasifican en 5 subgrupos según su especificidad de sustrato y estructura: colagenasas (MMP-1, -8 y -13), gelatinasas (MMP-2 y -9), estromelisin (MMP-3, -10 y -11), MMPs asociadas a membrana y otras MMPs. <sup>(24)</sup>

El HClO participa en el control de la interacción entre TIMPs y MMPs. Produce la activación oxidativa tanto de colagenasas y gelatinasas latentes como la inactivación de los TIMPs. Esto genera un cambio en el equilibrio colagenasa/anticolagenasa, lo que es considerado un paso muy importante en la generación de daño en el tejido conectivo. <sup>(24)</sup>

Los autores refieren que la MPO, tanto en la PAA como en el AAA, podría contribuir al mecanismo de defensa contra agentes infecciosos, como también favorecer la patogénesis de la enfermedad al provocar daño a los tejidos adyacentes.

## Mieloperoxidasa como indicador de estrés oxidativo en el síndrome metabólico

Actualmente se propone al estrés oxidativo (EO) como potencial inductor de inflamación, con implicación en el desarrollo de patologías crónicas a nivel sistémico, como el síndrome metabólico (SM). La presencia de EO implica un desequilibrio en el metabolismo redox resultante de la producción desenfrenada de especies reactivas de oxígeno (ERO) y especies de nitrógeno (ERN). Es conocido que la sobreproducción de ERO y ERN a nivel de la pared vascular genera disfunción endotelial, condición que incrementaría el riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV). <sup>(25)</sup>

El estado prooxidativo desencadenado por el EO puede inducir insulinoresistencia al provocar la fosforilación de los receptores de insulina e incremento en los niveles de citosinas proinflamatorias, ambas condiciones que se expresan en el SM. <sup>(3)</sup> Se ha postulado además que la excesiva formación de especies reactivas repercutiría directamente en la acción insulínica, modificando los mecanismos enzimáticos antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD). La enzima SOD cataliza la descomposición de oxidantes nocivos neutralizando su toxicidad y evitando que sus concentraciones se conviertan en patológicas; de esta forma, el EO condicionaría la disfuncionalidad del endotelio. <sup>(25)</sup>

En la búsqueda continua de nuevos marcadores prooxidantes que permitan identificar los determinantes del SM adquiere importancia la enzima mieloperoxidasa (MPO). La actividad excesiva de la MPO puede causar daño tisular mediante la producción de oxidantes y así generar especies reactivas de lípidos y proteínas. Estudios recientes han demostrado que la exposición de lipoproteínas de baja densidad a leucocitos activados, genera nitrógeno y especies halogenadas a través de MPO, que facilitan la peroxidación lipídica, la nitración de proteínas y la conversión a formas proaterogénicas de LDL en la pared vascular. Además, la MPO interviene en la producción de lipoproteínas de alta densidad (HDL) disfuncionales, convirtiendo sus propiedades antiinflamatorias en proinflamatorias. <sup>(25)</sup>

Asimismo, los estados proinflamatorio y prooxidativo se han relacionado con daño en el miocardio y deterioro endotelial, de lo que se desprende la importancia de la implementación de biomarcadores oxidativos como la MPO en etapas asintomáticas del SM. Esta enzima podría definir el riesgo cardiovascular y sería una prueba indicativa para dicha patología. <sup>(25)</sup>

## **MPO y COVID-19**

La COVID-19 es una enfermedad causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus tipo 2 (SARS-CoV-2), declaradas como pandemia en marzo 2020, extendiéndose rápidamente al mundo y de fácil propagación. Ha

tenido un impacto desfavorable en la salud de las personas ocasionando enfermedades respiratorias graves, gran angustia asociada y otras complicaciones. <sup>(26)</sup>

La activación de neutrófilos se correlacionó con 17 genes asociados a las trampas extracelular de neutrófilos (NET) en pacientes con la COVID-19. Si los NET no se regulan adecuadamente, pueden propagar la inflamación y la trombosis microvascular incluso en los pulmones de pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda. En el suero de pacientes con COVID-19 se encontraron niveles elevados de dos marcadores séricos de trampas extracelulares de neutrófilos (NET), ADN de mieloperoxidasa (MPO) e histona citrulinada. Estas NET son responsables del inicio y acreción de eventos trombóticos en arterias, venas y, particularmente pertinente a COVID-19, la microvasculatura, donde la enfermedad trombótica puede producirse. También provoca daño a los órganos terminales de los pulmones, el corazón, los riñones y otros órganos. <sup>(26)</sup>

Como se aprecia la mieloperoxidasa juega un rol preponderante en la fisiopatología de la COVID-19. Así, en el Departamento de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara se aplica un método espectrofotométrico para determinar la actividad de la mieloperoxidasa; de modo que se garanticen resultados confiables.

## **CONCLUSIONES**

La actividad de la enzima mieloperoxidasa resultó significativa como marcador de riesgo cardiovascular, en enfermedades neoplásicas, procesos inflamatorios y tiene actividad predictora con respecto al daño vascular. Asimismo ha servido de referencia como marcador pronóstico de gravedad de la COVID-19.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Prada Santana J, González Madariaga Y, Cabrera Llano JL, Boffill Cárdenas M de A, Ruiz Moré A, Hernández Díaz Y. Actividad de la mieloperoxidasa en un modelo experimental de síndrome metabólico. Acta méd centro [Internet]. 2020 [citado 14/05/2023]; 14(4):432-445. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2709-79272020000400432&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272020000400432&lng=es). Epub 31-Dic-2020
2. Carreño MR, Benavides ER, Peña CG, Florentini A, Fernández Y, Esquerre CG, et al. Asociación de mieloperoxidasa sérica con variables



cardiometabólicas en dos poblaciones: Carhuamayo (4100 m - Junín) y Mala (30 m - Lima). Rev Soc Quím del Perú [Internet]. 2020 [citado 14/05/2023]: [aprox. 15 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1810-634X2017000100004&nrm=iso](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2017000100004&nrm=iso)

**3.** García Morales OH, Pereira Roche N, Flores Sánchez RM. Enzimas generadoras de especies reactivas del oxígeno: mieloperoxidasa. Rev Cub de Inv Biom [Internet]. 2020 [citado 14/05/2023]: [aprox. 11 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03001998000300002&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03001998000300002&nrm=iso)

**4.** Galán A, Curós A, Valle V. Biomarcadores de detección y predicción de síndrome coronario agudo. Med Clin [Internet]. 2020 [citado 14/05/2023]; 134(11):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-82785>

**5.** Cárdenas PA, Aragón DM, Ospina LF, Isaza G, Pérez JE. Efecto de algunas especies vegetales antiinflamatorias sobre la actividad enzimática de elastasa y mieloperoxidasa. Rev colomb cienc quím [Internet]. 2019 [citado 14/05/2023]; 41:157-66. Disponible en: <https://www.virtualpro.co/revista/revista-colombiana-de-ciencias-quimicofarmaceuticas-vol-41-no-2/6>

**6.** González Fanjul A, Cabrera Llano JL, Barreto Fiu E, Fanjul Losada NM, Rodríguez Hernández M & Jaime Valdés L. Mieloperoxidasa como marcador de daño vascular. [Internet]. 2019 [citado 17/05/2023]; 12:(2). Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/900/1133>

**7.** González Fanjul A, Fanjul Lozada NM, Jaime Valdés LM, Garcés Guerra O, Álvarez Abreu A, Pérez León I. Actividad de la enzima Mieloperoxidas en trabajadores. Acta Medica del Centro. [Internet]. 2019 [citado 17/05/2023]; 13(3):367-373. Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1025>

**8.** Victor VM, Rovira-Llopis S, Bañuls C, Diaz-Morales N, Martinez de Marañon A, RiosNavarro C, et al. Insulin Resistance in PCOS Patients Enhances Oxidative Stress and Leukocyte Adhesion: Role of Myeloperoxidase. PLoS One [Internet]. 2016 [citado 17/05/2023];11(3).Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4805297/>



9. Ventura Base A, Aroche Aportela R, Rodríguez Navarro AY. Utilidad del riesgo cardiovascular en la predicción de la enfermedad arterial coronaria. CorSalud [Internet]. 2019 [citado 17/05/2023]; 3(2): [aprox. 18p.]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3738978>
10. Reynolds WF, Kumar AP, Piedrafita FJ. The human myeloperoxidase gene is regulated by LXR and PPAR $\alpha$  ligands. Biochem Biophys Res Commun. 2018 [citado 17/05/2023]; 49:846–854. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16956579/>
11. Ndrepepa G. Myeloperoxidase - A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. Clin Chim Acta. [Internet]. 2019 [citado 17/05/2023]; 493:36-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30797769/>
12. Valadez-Cosmes P, Raftopoulou S, Mihalic ZN, Marsche G, Kargl J. Myeloperoxidase: Growing importance in cancer pathogenesis and potential drug target. Pharmacol Ther. [Internet]. 2022 [citado 17/05/2023]; 236:108052. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34890688/>
13. Thanat Chaikijurajai, W. H. Wilson Tang. Myeloperoxidase: a potential therapeutic target for coronary artery disease. Expert Opin Ther Targets. [Internet]. 2020 [citado 17/05/2023]; 24(7): 695–705. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7387188/>
14. Buso G, Faggin E, Rosenblatt-Velin N, et al. The Role of Neutrophils in Lower Limb Peripheral Artery Disease: State of the Art and Future Perspectives. Int J Mol Sci [Internet]. 2023 [citado 17/05/2023]; 24(2):1169. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36674682/>
15. Zhang N, Aiyasiding X, Li WJ, Liao HH, Tang QZ. Neutrophil degranulation and myocardial infarction. Cell Commun Signal. [Internet]. 2022 [citado 17/05/2023]; 20(1):50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35410418/>
16. Hu H, Keat K. Myeloperoxidase and associated lung disease: Review of the latest developments. Int J Rheum Dis. [Internet]. 2021 [citado 17/05/2023]; 24(12):1460-1466. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34498802/>



**17.** Michaëlsson E, Lund LH, Hage C. Myeloperoxidase Inhibition Reverses Biomarker Profiles Associated With Clinical Outcomes in HFpEF. JACC Heart Fail. [Internet]. 2023 [citado 17/05/2023]; 11(7):775-787. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37140510/>

**18.** Lam CSP, Lund LH, Shah SJ. Myeloperoxidase Inhibition in Heart Failure With Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction: SATELLITE Trial Results [published online ahead of print, 2023 Apr 16]. J Card Fail. [Internet] 2023 [citado 17/05/2023]; S1071-9164(23)00142-2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37072105/>

**19.** Kanagala P, Arnold JR, Khan JN, et al. Fibroblast-growth-factor-23 in heart failure with preserved ejection fraction: relation to exercise capacity and outcomes. ESC Heart Fail. [Internet] 2020 [citado 17/05/2023]; 7(6):4089-4099. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32935918/>

**20.** García Morales OH, Pereira Roche N, Flores Sánchez RM. Enzimas generadoras de especies reactivas del oxígeno: mieloperoxidasa. Rev de Invest Bioméd [Internet]. 1998 [citado 17/05/2023]; 17:190-7. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03001998000300002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03001998000300002)

**21.** Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase and Cardiovascular Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2005 [citado 17/05/2023]; 25:1102-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15790935/>

**22.** González Méndez L, Ruíz Moré A, de la Torre Santos A, Carvajal Ciomina E, de Armas Fernández I, Águila Águila A. Las enzimas metalo óxidoreductasas: posibles biomarcadores de tumores ginecológicos. Rev Finlay [Internet]. 2021 [citado 17/05/2023]; 11(4): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1065>

**23.** Reynolds WF, Chang E, Douer D, Ball ED, Kanda V. An allelic association implicates myeloperoxidase in the etiology of acute promyelocytic leukemia. Blood. [Internet]. 1997 [citado 20/05/2023]; 90:2730-2737. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1111>

**24.** Rabkin SW. Evaluating the adverse outcome of subtypes of heart failure with preserved ejection fraction defined by machine learning: A



systematic review focused on defining high-risk phenogroups. EXCLI J. [Internet]. 2022 [citado 20/05/2023]; 21:487-518. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35391918/>

**25.** Zawadzka MM, Grabowski M, Kapłon-Cieślicka A. Phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: A key to find effective treatment. Adv Clin Exp Med. [Internet]. 2022 [citado 20/05/2023]; 31(10):1163-1172. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35581935/>

**26.** Ruiz Moré AA, González Méndez L, Carvajal Ciomina E. La mieloperoxidasa: una enzima loable de implementar en estudios de pacientes con la COVID-19. AMBIMED [Internet]. 2020 [citado 20/05/2023]; 14(4):112-123. Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1705>

## DECLARACIÓN DE AUTORÍA

**DRR:** Metodología, Visualización, Redacción – borrador original y Escritura: revisión y edición.

**ERP:** Conceptualización, Investigación y Redacción – borrador original.

**AHD:** Investigación, Metodología y Recursos.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflicto de intereses.

## FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presente artículo.

