

Artículo original

La proteína *meteorin-like* se asocia a un perfil de mayor riesgo y predice un peor pronóstico en pacientes con IAMCEST

Gemma Ferrer-Curriu^{a,◇}, Ferran Rueda^{b,c,◇}, Elena Revuelta-López^{a,d}, Cosme García-García^{b,c,d}, Pau Codina^{b,c}, Carolina Gálvez-Montón^{a,c,d}, Santiago Roura^{a,d,e}, Alberto Aimo^f, Michele Emdin^f, Anna Planavila^{g,h} y Antoni Bayés-Genís^{a,b,c,d,*}

^a ICREC Research Program, Institut de Recerca Germans Trias i Pujol (IGTP), Can Ruti Campus, Badalona, Barcelona, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^c Institut del Cor, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^d Centro de Investigación en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^e Facultat de Medicina, Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya (UVic-UCC), Vic, Barcelona, España

^f Interdisciplinary Center of Health Science, Scuola Superiore Sant'Anna, Cardiology Division, Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Pisa, Italia

^g Departament de Bioquímica i Biologia Molecular; Institut de Biomedicina (IBUB), Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^h Centro de Investigación en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERON), España

Historia del artículo:

Recibido el 12 de diciembre de 2022

Aceptado el 17 de marzo de 2023

On-line el 23 de junio de 2023

Palabras clave:

Meteorin-like (Metrnl)

Infarto de miocardio

Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST)

Angioplastia primaria

Biomarcador

RESUMEN

Introducción y objetivos: La proteína *meteorin-like* (Metrnl) es una citocina implicada en la atenuación de la inflamación asociada a mal pronóstico en la insuficiencia cardíaca. En este estudio se evalúan los niveles circulantes de Metrnl y su valor pronóstico en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST).

Métodos: Se incluyó a pacientes con IAMCEST tratados con angioplastia primaria. Se determinaron los niveles de Metrnl en sangre periférica a las 12 horas del inicio de los síntomas. El criterio de evaluación primario fue muerte por cualquier causa o infarto de miocardio no mortal a 3 años.

Resultados: Se estudiaron 381 pacientes (edad media 61 años, 21% mujeres, 8% clase Killip III/IV). Los niveles de Metrnl se asociaron con la edad, los factores de riesgo cardiovascular y la extensión de la enfermedad coronaria, pero también con complicaciones del infarto, especialmente insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico. En la regresión multivariante de Cox Metrnl fue un predictor independiente del criterio de evaluación combinado (HR = 1,86; IC95%, 1,23-2,81; p = 0,003). Además, los pacientes en el tercil más alto (> 491,6 pg/ml) presentaron mayor riesgo que en los terciles inferiores (HR = 3,24; IC95%, 1,92-5,44; p < 0,001), incluso después de ajustar por edad, diabetes, paro cardíaco, clase Killip-Kimball III/IV, fracción de eyección y aclaramiento de creatinina (HR = 1,90; IC95%, 1,10-3,29; p = 0,021).

Conclusiones: En los pacientes con IAMCEST, los niveles circulantes de Metrnl se asocian con las complicaciones durante la fase aguda y predicen de forma independiente un peor pronóstico.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Meteorin-like protein is associated with a higher risk profile and predicts a worse outcome in patients with STEMI

ABSTRACT

Introduction and objectives: Meteorin-like protein (Metrnl) is a cytokine involved in the attenuation of inflammation. In patients with heart failure, high levels of this biomarker are associated with a worse outcome. In this study, we evaluated the circulating levels and prognostic value of Metrnl in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Methods: We enrolled STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. Circulating Metrnl levels were measured in peripheral blood 12 hours after symptom onset. The primary endpoint was a composite of all-cause mortality or nonfatal myocardial infarction (MI) at 3 years.

Results: We studied 381 patients (mean age 61 years, 21% female, 8% Killip class III/IV). Metrnl levels were associated with age, cardiovascular risk factors and the extent of coronary artery disease, as well as with STEMI complications, particularly heart failure and cardiogenic shock. Multivariable Cox regression analysis revealed that Metrnl independently predicted all-cause death or nonfatal MI at 3 years (HR,

Keywords:

Meteorin-like (Metrnl)

Myocardial infarction

ST-elevation myocardial infarction

STEMI

Primary percutaneous coronary

intervention

Biomarker

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: abayesgenis@gmail.com (A. Bayés-Genís).

✉ @GTRececa @hgermanstrias @lcorCat @santi_roura

◇ Ambos autores han contribuido por igual.

1.86; 95%CI, 1.23–2.81; $P = .003$). Moreover, patients in the highest tertile (> 491.6 pg/mL) were at higher risk for the composite endpoint than those in the lowest tertiles (HR, 3.24; 95%CI, 1.92–5.44; $P < .001$), even after adjustment by age, diabetes mellitus, cardiac arrest, Killip-Kimball III/IV class, left ventricular ejection fraction, and creatinine clearance (HR, 1.90; 95%CI, 1.10–3.29; $P = .021$).

Conclusions: Circulating Metrnl levels are associated with complications during the acute phase of STEMI and independently predict a worse outcome in these patients.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

IM: infarto de miocardio

Metrnl: proteína *meteorin-like*

INTRODUCCIÓN

Los resultados de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) han mejorado considerablemente a lo largo de las últimas décadas, principalmente como resultado del uso extendido de la intervención coronaria percutánea (ICP) y los tratamientos basados en la evidencia^{1,2}. No obstante, los pacientes aún corren un considerable riesgo de muerte y nuevos eventos cardiovasculares, tanto a corto como a largo plazo. Así pues, hay que optimizar la estratificación temprana del riesgo e identificar nuevos objetivos terapéuticos.

La *meteorin-like* (Metrnl) es una proteína segregada que se expresa en múltiples tejidos³. Esta proteína se identificó por primera vez como hormona producida por el músculo esquelético y el tejido adiposo en la estimulación causada por, respectivamente, el ejercicio y la exposición al frío que estimula el gasto de energía y atenúa la inflamación y la resistencia a la insulina^{4,5}. Así pues, no sorprende que se haya involucrado en enfermedades como la obesidad⁶ y la diabetes mellitus de tipo 2 (DM2)⁷. Los estudios preclínicos mostraron que los cardiomiocitos también producen la Metrnl tras la lesión cardíaca. En un modelo con roedores sobre la hipertrofia cardíaca, la falta de Metrnl se relacionó con disfunción del ventrículo izquierdo y aumento de la fibrosis intersticial junto con expresión reducida de los genes de la oxidación de los ácidos grasos y los componentes de señalización de las citocinas antiinflamatorias de tipo 2, mientras que su sobreexpresión evita la aparición de remodelado cardíaco⁸. Muy recientemente, Rebol et al.⁹ han demostrado que la Metrnl es una impulsora de la angiogénesis posterior al infarto. Todos estos datos apuntan a una función mayormente protectora de la Metrnl en el miocardio. Además, la Metrnl también se ha relacionado con enfermedades inflamatorias y está muy inducida en los macrófagos activados¹⁰. Por último, ya antes se ha dicho que la Metrnl es un nuevo marcador pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC)⁸.

El objetivo del presente estudio es evaluar la concentración circulante de Metrnl en la fase aguda del IAMCEST tratado mediante ICP primaria y evaluar su valor predictivo de eventos adversos.

MÉTODOS

Diseño del estudio y población

Estudio observacional prospectivo en el que se incluyó a pacientes con IAMCEST que habían ingresado en un centro universitario de atención especializada, dentro de una red primaria

de ICP, entre febrero de 2011 y enero de 2016. Se diagnosticó y trató el IAMCEST según las recomendaciones actuales^{11,12}. Los datos demográficos y clínicos basales se registraron en una base de datos durante el ingreso hospitalario. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se evaluó antes del alta con ecocardiografía y siguiendo el método de Simpson.

El comité de ética (referencia EO-11-061) aprobó el protocolo y los pacientes o sus representantes proporcionaron el consentimiento informado por escrito.

Medición y datos analíticos

Se obtuvieron muestras de sangre por punción venosa 12 h después del inicio de los síntomas. Se procesaron las muestras en un laboratorio central para la medición de biomarcadores. El suero se obtuvo por centrifugación y se almacenó a -80°C hasta su análisis.

Se determinó la Metrnl mediante el Human Meteorin-like/METRNL DuoSet ELISA (R&D Systems, Estados Unidos; referencia DY7867-05, lote P100731) ($n = 381$) con inmunoanálisis de espectrofotometría según los protocolos de los fabricantes; el intervalo de la prueba fue de 15,6 a 1.000 pg/ml. Se determinaron la troponina T ultrasensible (TnT-us; $n = 354$) y la fracción amino-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP; $n = 318$) con inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia (TnT-us¹³ y Elecsys proBNP¹⁴, Roche Diagnostics, Alemania) con un sistema modular Analytics E170 (Roche Diagnostics).

Todos los demás valores analíticos (hemoglobina, creatinina, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [cHDL], colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL], triglicéridos y fracción MB de la creatinina [CK-MB]) se determinaron en el momento del ingreso.

Resultados del estudio y seguimiento

El criterio de valoración primario fue una combinación de mortalidad por cualquier causa e infarto de miocardio (IM) no mortal a los 3 años. En el caso de los pacientes con eventos recurrentes, se registró el tiempo transcurrido hasta el primer evento. El criterio de valoración secundario fue la mortalidad por cualquier causa a los 3 años. Los criterios de valoración se adjudicaron a partir de los registros clínicos electrónicos o contactando por teléfono directamente con los pacientes o sus familiares.

Análisis estadísticos

Las variables cualitativas se registran como valores y porcentajes absolutos. Las variables continuas se expresan como media $\pm$ desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico], según la distribución de los datos fuera normal o no. Se evaluaron las desviaciones de la normalidad con diagramas cuantil-cuantil (QQ) normales. Se hicieron comparaciones entre los grupos con la prueba de la χ^2 y la prueba de Fisher para variables cualitativas y la prueba de la t de Student, la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon o la de

Kruskal-Wallis para variables continuas, según fuera apropiado. Se hicieron correlaciones entre la concentración de la Metrnl y otras variables continuas con los métodos de Pearson o Spearman según conviniera.

Se realizaron análisis de supervivencia con los modelos de riesgos proporcionales de Cox (mediante el método por pasos hacia atrás) tras evaluar las suposiciones proporcionales. Las variables con distribución no normal se transformaron en $\log_2$ antes de los análisis. Se comunican las *hazard ratio* (HR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). Los modelos multivariantes incluyeron los principales predictores de resultados según conocimientos anteriores^{15,16} que habían sido estadísticamente significativos ($p < 0,05$) en el análisis univariante y se evitó el sobreajuste. Las siguientes variables se incorporaron al modelo de regresión para el criterio de valoración principal: concentración de Metrnl, edad, diabetes mellitus, parada cardíaca, clase III/IV de Killip-Kimball, FEVI y aclaramiento de creatinina en el ingreso, estimados a partir de la fórmula de Cockcroft-Gault. Asimismo, el modelo para el criterio de valoración secundario incluyó concentraciones de Metrnl, edad, parada cardíaca, clase III/IV de Killip-Kimball y FEVI. En un análisis de sensibilidad, se introdujeron modelos que incluían la TnT-us y la NT-proBNP para ambos criterios. La mejora en la discriminación al añadir la Metrnl a los modelos clínicos se evaluó comparando los índices C de Harrel resultantes. Se trazaron las curvas de supervivencia de Cox para representar cómo se relacionaba la ocurrencia del criterio de valoración principal con la distribución de las concentraciones de Metrnl a lo largo del tiempo.

Se consideró que las diferencias eran estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se hicieron con el software SPSS Statistics 24 (IBM, Estados Unidos) y STATA, V.15.1 (StataCorp., Estados Unidos).

RESULTADOS

Características de los pacientes

Durante el periodo de estudio se incluyó a un total de 381 pacientes (tabla 1). La media de edad fue de $61,4 \pm 13,0$ años, el 21% eran mujeres y el 43% ya había sufrido antes un IM. Se constató clase III-IV de Killip-Kimball en el 8% de los pacientes y el 97% recibió tratamiento satisfactorio con ICP primaria tras una media de 180 min desde el inicio de los síntomas.

Más del 98% de los pacientes completaron el seguimiento de 3 años. Durante el seguimiento solo se perdió a 7 pacientes (1,8%): 4 después de recibir el alta, que fueron excluidos de los análisis de supervivencia, y 3 tras una media de seguimiento de 1,7 años, a los que se incluyó en los análisis. Tras un periodo de 3 años, 40 pacientes habían fallecido, 24 habían vuelto a ingresar por un IM y 59 (16%) habían sufrido el objetivo combinado (35 defunciones y 24 IM no mortales, 5 de los cuales fallecieron después). Los pacientes que sufrieron eventos eran mayores y era más probable que tuvieran antecedentes de hipertensión, diabetes, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca (IC), IM o ICP. Además, más tarde tuvieron que someterse a reperfusión, se constató mayor gravedad de la enfermedad (aumento de la clase de Killip-Kimball y la puntuación del Registro GRACE [*Global Registry of Acute Coronary Events*]), más complicaciones relacionadas con infarto agudo de miocardio (IAM), peor FEVI, valores más bajos de hemoglobina y aclaramiento de creatinina al ingreso y mayores concentraciones de NT-proBNP y Metrnl (tabla 1 del material adicional).

Factores pronósticos de la concentración de Metrnl

La concentración media de Metrnl 12 h tras el IAMCEST fue de $413,2 [320,9-559,7]$ pg/ml. En la tabla 1 se muestra a los pacientes

estratificados según el valor de la Metrnl fuera superior o inferior a la mediana y en la tabla 2, las medianas de Metrnl según la presencia de cada variable. Las concentraciones de Metrnl se relacionaron con la presencia de factores de riesgo cardiovascular, los antecedentes de IC e ICP y el número de arterias coronarias afectadas en el momento de sufrir el IAMCEST. Además, se constató una relación positiva entre la Metrnl y la edad, la puntuación del Registro GRACE y las concentraciones de TnT-us y NT-proBNP y una relación inversa con la presión arterial sistólica y los valores de hemoglobina, aclaramiento de creatinina, colesterol total y cLDL al ingreso (tabla 3; figura 1 del material adicional).

Metrnl y complicaciones agudas en el IAMCEST

La concentración de Metrnl también se relacionó con las complicaciones hospitalarias del IM. Así pues, las concentraciones fueron mayores en los pacientes con taquicardia ventricular ($p = 0,021$), fibrilación auricular ($p = 0,008$), alteraciones de la conducción intraventricular ($p = 0,007$), infarto del ventrículo derecho ($p = 0,001$), IC ($p = 0,001$), *shock* ($p < 0,001$) y muerte hospitalaria ($p < 0,001$) (tabla 4; tabla 2 del material adicional). Hubo una tendencia al aumento de la Metrnl en relación con la clase de Killip (fig. 1). Curiosamente, se observó que no había relación entre la Metrnl y la FEVI u otras complicaciones graves como la fibrilación ventricular o la parada cardíaca.

La Metrnl como factor pronóstico de los resultados

Respecto a los participantes de los dos terciles más bajos, los del tercil más alto corrieron el triple de riesgo de muerte por cualquier causa o IM no mortal a los 3 años (HR = 3,24; IC95%, 1,92-5,44) (fig. 2). Los modelos de regresión multivariantes de riesgos proporcionales instantáneos (tabla 5) indicaron que la Metrnl es un factor independiente pronóstico del objetivo primario (HR = 1,86; IC95%, 1,23-2,81), junto con la edad, la ocurrencia de parada cardíaca, la clase III o IV de Killip-Kimball y la FEVI. La adición de concentraciones de Metrnl a un modelo predictivo que incluye estas variables mejoró la discriminación con un aumento del índice c, que pasó de 0,764 (IC95%, 0,690-0,838) a 0,776 (IC95%, 0,704-0,848), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,328$), tal como se representa en la figura 2 del material adicional. Además, la Metrnl predecía por sí sola y de manera independiente la mortalidad por cualquier causa a los 3 años (HR = 1,84; IC95%, 1,11-3,04). Los análisis de sensibilidad con modelos que incluían la TnT-us y la NT-proBNP revelaron resultados parecidos de ambos criterios de valoración (tabla 3 del material adicional).

DISCUSIÓN

En este estudio observacional se evaluó la concentración de Metrnl circulante y su valor pronóstico en una cohorte de pacientes con IAMCEST no seleccionados. Los valores más altos de la fase aguda se asociaron con la edad, los factores de riesgo cardiovascular y ciertas complicaciones del IM, en especial las relacionadas con la IC pero independientemente de la FEVI. Además, la Metrnl es un factor independiente pronóstico de la muerte por cualquier causa o el IM no mortal tras un seguimiento de 3 años (fig. 3).

En el presente estudio se identificó una mayor concentración de Metrnl en los pacientes ancianos y en aquellos con antecedentes de factores de riesgo cardiovascular y, por lo tanto, con una arteriopatía coronaria más importante. Se ha observado que la Metrnl interviene en trastornos metabólicos tales como la DM2 y tiene relación inversa con factores de riesgo cardiovascular¹⁷. La

Tabla 1

Características basales de la población del estudio según la concentración media de MetrnI circulante 12 h después del inicio del IAMCEST

Variable	Todos los pacientes (N=381)	MetrnI < 413,2 pg/ml	MetrnI > 413,2 pg/ml	p
Demografía				
Edad (años)	61,4 ± 13,0	57,2 ± 12,3	65,6 ± 12,3	< 0,001
Mujeres	80 (21,0)	40 (21,1)	40 (20,9)	0,979
IMC	27,0 [24,8-29,8]	27,3 [25,0-29,8]	26,6 [24,6-29,9]	0,197
Antecedentes				
Fumador				0,022
Nunca	91 (23,9)	41 (21,6)	50 (26,2)	
Exfumador	104 (27,3)	43 (22,6)	61 (31,9)	
Fumador activo	186 (48,8)	106 (55,8)	80 (41,9)	
Hipertensión	203 (53,3)	82 (43,2)	121 (63,4)	< 0,001
Diabetes mellitus	99 (26,0)	40 (21,1)	59 (30,9)	0,029
Diabetes mellitus				0,061
No	282 (74,0)	150 (78,9)	132 (69,1)	
Tratamiento no insulínico	64 (16,8)	28 (14,7)	36 (18,8)	
Tratamiento insulínico	35 (9,2)	12 (6,3)	23 (12,0)	
Dislipemia	202 (53,0)	88 (46,3)	114 (59,7)	0,009
Enfermedad cerebrovascular	20 (5,2)	8 (4,2)	12 (6,3)	0,365
Arteriopatía periférica	21 (5,5)	7 (3,7)	14 (7,3)	0,119
Insuficiencia renal terminal	4 (1,0)	1 (0,5)	3 (1,6)	0,317
Insuficiencia cardíaca previa	3 (0,8)	0	3 (1,6)	0,083
IM previo	35 (9,2)	13 (6,8)	22 (11,5)	0,114
ICP previa	32 (8,4)	9 (4,7)	23 (12,0)	0,010
CABG previa	1 (0,3)	0	1 (0,5)	0,318
Cuadro clínico				
Puntuación GRACE	148,9 ± 39,3	135,6 ± 27,1	162,2 ± 44,7	< 0,001
Localización del infarto, anterior	163 (42,8)	107 (56,3)	111 (58,1)	0,723
Clase de Killip-Kimball				< 0,001
I	311 (81,6)	169 (88,9)	142 (74,3)	
II	39 (10,2)	16 (8,4)	23 (12,0)	
III	7 (1,8)	4 (2,1)	3 (1,6)	
IV	24 (6,3)	1 (0,5)	23 (12,0)	
Angiografía coronaria	380 (99,7)			
Principales arterias coronarias epicárdicas con estenosis ≥ 70%				0,011
1	192 (50,5)	97 (51,1)	95 (50,0)	
2	111 (29,2)	65 (34,2)	46 (24,2)	
3	77 (20,3)	28 (14,7)	49 (25,8)	
Tronco coronario izquierdo con estenosis ≥ 50%	15 (3,9)	4 (2,1)	11 (5,8)	0,065
ICP primaria satisfactoria	369 (96,9)			
Tiempo entre el inicio de los síntomas y la colocación del globo (min)	180 [123-295]	184 [130-295]	179 [117-299]	0,839
ICP por etapas	34 (8,9)			
CABG por etapas	2 (0,5)			
FEVI (%)	51,0 ± 10,7	51,6 ± 9,9	50,4 ± 11,4	0,246
Resultados analíticos				
Hemoglobina al ingreso (g/dl)	13,0 ± 1,8	13,3 ± 1,6	12,7 ± 2,0	0,001
Aclaramiento de creatinina al ingreso (ml/min)*	89,2 ± 37,7	103,0 ± 37,0	75,5 ± 33,2	< 0,001
Colesterol total (mg/dl)	175,8 ± 40,1	183,3 ± 38,0	168,4 ± 41,0	< 0,001
cHDL (mg/dl)	43,2 ± 11,3	42,6 ± 10,4	43,7 ± 12,0	0,379
cLDL (mg/dl)	105,0 ± 34,9	110,6 ± 33,9	99,5 ± 35,1	0,003
Triglicéridos (mg/dl)	112 [83-158]	121 [88-168]	106 [81-144]	0,007
CK-MB máxima (ng/ml)	176,0 [73,2-337,1]	176,1 [95,6-292,3]	175,3 [67,0-372,6]	0,766
TnT-us a las 12 h (pg/ml)	3.714,5 [1.196,6-7.115,3]	2.867,6 [1.324,6-5.990,2]	4.455,3 [1.094,1-8.474,4]	0,021
NT-proBNP a las 12 h (pg/ml)	576,2 [254,9-1.533,3]	455,4 [230,1-1.008,9]	818,4 [343,8-2.740,8]	< 0,001

CABG: cirugía de revascularización cardíaca; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CK-MB: fracción MB de la creatinina; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; FC: frecuencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; IMC: índice de masa corporal; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; PAS: presión arterial sistólica; TnT-us: troponina T ultrasensible.

Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

* Estimado con la fórmula de Cockcroft-Gault.

Tabla 2

Concentración de Metrnl circulante 12 h del inicio del IAMCEST según las características basales

Variable		Metrnl al cabo de 12 h (pg/ml)	p
Demografía			
Edad (años)	< 61	368,2 [297,2-471,2]	< 0,001
	≥ 61	483,1 [361,1-666,7]	
Sexo	Mujer	412,8 [313,8-562,7]	0,868
	Varón	413,2 [321,2-559,7]	
IMC	< 27,0	438,7 [320,9-579,7]	0,293
	≥ 27,0	399,5 [319,6-528,9]	
Antecedentes			
Fumador	Nunca	432,3 [342,6-592,4]	0,006
	Exfumador	447,8 [339,9-630,8]	
	Activo	389,79 [299,4-515,3]	
Hipertensión	No	378,5 [305,4-484,4]	< 0,001
	Sí	457,4 [341,1-629,5]	
Diabetes mellitus	No	402,6 [306,3-531,5]	0,015
	Tratamiento no insulínico	442,8 [339,1-631,1]	
	Tratamiento insulínico	466,0 [358,0-685,8]	
Dislipemia	No	394,5 [307,4-519,5]	0,034
	Sí	443,0 [330,8-589,6]	
Enfermedad cerebrovascular	No	410,3 [320,9-557,0]	0,319
	Sí	490,3 [338,1-696,6]	
Arteriopatía periférica	No	409,4 [319,5-549,5]	0,033
	Sí	526,2 [394,4-700,4]	
Insuficiencia renal terminal	No	412,4 [320,9-557,0]	0,292
	Sí	594,4 [392,0-914,9]	
Insuficiencia cardíaca previa	No	411,3 [319,6-554,6]	0,014
	Sí	805,1 [771,6-870,9]	
IM previo	No	409,2 [320,9-559,7]	0,289
	Sí	472,0 [319,4-559,7]	
ICP previa	No	407,8 [319,4-559,7]	0,069
	Sí	483,5 [397,1-584,9]	
CABG previa	No	412,8 [320,2-558,4]	0,148
	Sí	828,2 [828,2-828,2]	
Cuadro clínico			
Puntuación GRACE	< 140	368,22 [290,0-463,9]	< 0,001
	≥ 140	483,1 [361,1-669,4]	
Localización del infarto anterior	No	409,0 [319,4-579,7]	0,944
	Sí	418,9 [321,2-554,2]	
Clase de Killip-Kimball	I	400,0 [309,9-519,5]	< 0,001
	II	468,9 [327,9-669,4]	
	III	402,4 [299,2-672,3]	
	IV	829,6 [507,3-1.094,6]	
Principales arterias coronarias epicárdicas con estenosis ≥ 70%	1	409,4 [321,5-536,9]	0,012
	2	390,2 [302,4-515,3]	
	3	483,7 [360,7-650,1]	
Tronco coronario izquierdo con estenosis ≥ 50%	No	409,3 [320,9-554,2]	0,151
	Sí	518,7 [304,0-700,4]	
ICP primaria satisfactoria	No	374,1 [308,0-678,6]	0,921
	Sí	415,5 [321,2-554,6]	
Tiempo entre el inicio de los síntomas y la colocación del globo	< 181 min	427,7 [321,2-574,5]	0,491
	≥ 181 min	409,3 [319,6-526,6]	
FEVI	< 53%	406,5 [318,0-587,9]	0,962
	≥ 53%	422,6 [327,4-539,6]	
Resultados analíticos			
Hemoglobina al ingreso	< 13,2 g/dl	450,4 [333,9-610,5]	0,001
	≥ 13,2 g/dl	378,7 [305,8-492,9]	
Aclaramiento de creatinina al ingreso*	< 85,5 ml/min	487,5 [376,1-676,2]	< 0,001
	≥ 85,5 ml/min	360,7 [288,9-463,6]	
Colesterol total	< 171 mg/dl	447,2 [330,8-615,5]	0,026
	≥ 171 mg/dl	401,1 [308,6-503,4]	
cHDL	< 42 mg/dl	416,3 [321,2-564,4]	0,381
	≥ 42 mg/dl	413,2 [315,0-554,2]	
cLDL	< 100 mg/dl	456,3 [330,8-608,8]	0,007
	≥ 100 mg/dl	394,4 [312,6-491,1]	

Tabla 2 (Continuación)

Concentración de Metrnl circulante 12 h del inicio del IAMCEST según las características basales

Variable		Metrnl al cabo de 12 h (pg/ml)	p
Triglicéridos	< 112 mg/dl	439,7 [332,2-603,6]	0,015
	≥ 112 mg/dl	397,3 [303,3-518,7]	
CK-MB máxima	< 176,0 ng/ml	415,3 [327,5-559,7]	0,899
	≥ 176,0 ng/ml	412,4 [309,9-564,4]	
TnT-us a las 12 h	< 3.714,5 ng/ml	392,4 [318,0-503,4]	0,025
	≥ 3.714,5 pg/ml	439,9 [319,6-608,8]	
NT-proBNP a las 12 h	< 576,2 ng/ml	390,2 [302,5-493,6]	< 0,001
	≥ 576,2 pg/ml	457,4 [342,6-668,8]	

CABG: cirugía de revascularización coronaria; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CK-MB: fracción MB de la creatinina; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; FC: frecuencia cardiaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; IMC: índice de masa corporal; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; PAS: presión arterial sistólica; TnT-us: troponina T ultrasensible. La concentración de Metrnl se expresa como mediana [intervalo intercuartílico]. Las variables cuantitativas se categorizan según la mediana.

* Estimado con la fórmula de Cockcroft-Gault.

Tabla 3

Relación entre la concentración de Metrnl circulante, las variables clínicas y los valores analíticos

Variable	Coefficiente de correlación	p
Edad	r = 0,248	< 0,001
IMC	r = -0,005	0,926
Puntuación GRACE	r = 0,377	< 0,001
PAS al ingreso	r = -0,145	0,004
FC al ingreso	r = -0,008	0,883
Tiempo entre el inicio de los síntomas y la colocación del globo	r = 0,067	0,196
FEVI	r = -0,067	0,195
TnT-us a las 12 h	r = 0,279	< 0,001
NT-proBNP a las 12 h	r = 0,363	< 0,001
CK-MB máxima	r = 0,078	0,131
Hemoglobina al ingreso	r = -1,174	< 0,001
Aclaramiento de creatinina al ingreso*	r = -0,322	< 0,001
Colesterol total	r = -0,220	< 0,001
cHDL	r = -0,065	0,216
cLDL	r = -0,208	< 0,001
Triglicéridos	r = -0,037	0,479

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CK-MB: fracción MB de la creatinina; FC: frecuencia cardiaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; IMC: índice de masa corporal; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; PAS: presión arterial sistólica; TnT-us: troponina T ultrasensible.

* Estimado con la fórmula de Cockcroft-Gault.

DM2 se caracteriza por alteraciones moleculares en varios tejidos como el adiposo, el hígado, el músculo esquelético y el corazón, lo que altera la homeostasis de la glucosa. En el tejido adiposo, la Metrnl estimula el gasto de energía y mejora la tolerancia a la glucosa por activación de la termogénesis⁵. Se han descrito otros efectos metabólicos en el músculo esquelético que aumentan la absorción de la glucosa vía AMPKα2 en ratones obesos o con DM2¹⁸. En algunos estudios se muestra un aumento de la concentración de Metrnl en los pacientes diabéticos^{7,17}, mientras que otros llegan a resultados opuestos¹⁹. Estas discrepancias pueden deberse a factores de confusión²⁰. La mayor concentración de Metrnl podría actuar como una respuesta defensiva para contrarrestar el estrés metabólico o la resistencia a la Metrnl, similar a la resistencia a la insulina o la leptina¹⁷. En el presente estudio, la mayor concentración también podría explicarse porque los pacientes con diabetes, un factor bien conocido de riesgo de IAM²¹, podrían estar más enfermos y presentar una mayor

activación de otras vías fisiopatológicas relacionadas con la Metrnl, como la inflamación. De acuerdo con ello, los estudios en humanos y roedores demuestran que la concentración de la Metrnl se relaciona con el cHDL y también existe una relación inversa con la presión arterial, el colesterol total, el cLDL y los triglicéridos^{17,22}. En el presente estudio también se observaron relaciones de este tipo, aunque en los pacientes con hipertensión y dislipemia se observó una mayor concentración de Metrnl, probablemente debida a una respuesta aumentada al estrés metabólico.

Dada la relación entre aterosclerosis, síndrome metabólico e inflamación, algunos autores han propuesto un vínculo entre la Metrnl y la arteriopatía coronaria. Así pues, en los estudios en pacientes ambulatorios se ha observado una relación inversa entre la concentración de la Metrnl circulante y las citocinas inflamatorias, la resistencia a la insulina, los marcadores de aterosclerosis y la gravedad de la enfermedad coronaria²³⁻²⁵. Estos resultados contrastan con observaciones según las cuales la concentración de Metrnl aumentó simultáneamente en los distintos vasos afectados. A diferencia de los estudios mencionados, el presente incluyó a pacientes con IAM, situación en la que se sabe que la enfermedad multivaso es un factor pronóstico de mortalidad y aparición de IC tanto a corto como a largo plazo²⁶⁻²⁹; por lo tanto, este aumento de la concentración de Metrnl podría explicarse por el aumento de la gravedad de la enfermedad.

La segunda observación importante del presente estudio es la relación entre alta concentración de Metrnl y gravedad del IAMCEST, en especial con respecto a la aparición de IC, tanto derecha como izquierda, y el *shock* cardiogénico. En general, se acepta que la respuesta inflamatoria es muy importante para determinar la magnitud del IAM y el ulterior remodelado adverso del ventrículo izquierdo tras el IM^{30,31}. Además, la inflamación se ha relacionado con la aparición de la enfermedad, su evolución y sus complicaciones y pronostica peores resultados en la IC aguda y el *shock* cardiogénico independientemente de la FEVI^{32,33}. La Metrnl también se ha asociado con varias enfermedades inflamatorias como la soriasis, la dermatitis atópica y la artritis reumatoide¹⁰, y una observación acorde es que la ausencia de Metrnl en ratones alteró su respuesta en un modelo de sepsis³⁴. En el presente estudio, la Metrnl se determinó 12 h después del inicio de los síntomas. Por lo tanto, los datos indican que, durante la fase proinflamatoria, la Metrnl tiene un papel clave en la modulación de la respuesta inflamatoria a la lesión por isquemia/reperfusión, que podría contribuir al posterior remodelado adverso del ventrículo izquierdo tras el IM.

Por último, se identificaron altas concentraciones de Metrnl en el momento de sufrir el IAMCEST como un factor independiente pronóstico de resultados adversos en un modelo que incluye factores pronósticos bien fundamentados, como la clase de Killip-Kimball y la FEVI. Estas observaciones concuerdan con el estudio

Tabla 4

Concentración de Metrnl circulante a las 12 h según las complicaciones del IAMCEST

Complicación		Pacientes	Metrnl al cabo de 12 h (pg/ml)	p
Angina posterior al infarto	No	370 (97,1)	412,8 [320,9-557,0]	0,852
	Sí	11 (2,9)	525,8 [275,6-592,0]	
Reinfarto	No	377 (19,8)	412,8 [320,9-557,0]	0,364
	Sí	4 (1,0)	938,5 [327,0-1.653,3]	
Pericarditis	No	373 (97,9)	413,2 [321,9-557,0]	0,977
	Sí	8 (2,1)	392,9 [295,7-685,5]	
FV primaria	No	362 (95,0)	412,8 [321,2-564,4]	0,610
	Sí	21 (5,0)	427,5 [287,8-528,9]	
TV sostenida	No	360 (94,5)	408,8 [320,2-547,6]	0,021
	Sí	21 (5,5)	545,8 [415,5-828,2]	
Bloqueo auriculoventricular de 2.º y 3.º grado	No	363 (95,3)	409,4 [319,4-559,7]	0,413
	Sí	18 (4,7)	434,0 [333,9-616,1]	
Fibrilación auricular	No	358 (94,0)	409,9 [318,0-539,6]	0,008
	Sí	23 (6,0)	587,9 [359,9-1.051,8]	
Alteraciones de la conducción intraventricular	No	375 (98,4)	410,3 [319,4-554,6]	0,007
	Sí	6 (1,6)	762,1 [532,0-1.112,8]	
Complicaciones mecánicas	No	378 (99,2)	412,8 [320,9-557,0]	0,468
	Sí	3 (0,8)	678,1 [204,9-1.718,9]	
Infarto del ventrículo derecho	No	367 (96,3)	409,3 [318,0-541,9]	0,001
	Sí	14 (3,7)	678,3 [473,7-887,6]	
Insuficiencia cardíaca	No	344 (90,3)	405,8 [315,9-540,8]	0,001
	Sí	37 (9,7)	531,2 [406,5-805,1]	
Shock	No	361 (94,8)	406,4 [316,9-534,0]	< 0,001
	Sí	20 (5,2)	827,4 [477,5-1.015,9]	
Parada cardíaca	No	356 (93,4)	409,4 [320,2-558,4]	0,356
	Sí	25 (6,6)	466,0 [338,2-676,2]	
Muerte hospitalaria	No	365 (95,8)	408,6 [319,4-532,0]	< 0,001
	Sí	16 (4,2)	828,8 [686,5-975,4]	

FV: fibrilación ventricular; TV: taquicardia ventricular.

Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

Tabla 5

Análisis de regresión de Cox de resultados

Mortalidad por cualquier causa o IM no mortal a los 3 años				
	Univariante		Multivariante	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Metrnl	2,22 (1,62-3,06)	< 0,001	1,86 (1,23-2,81)	0,003
Edad	1,06 (1,04-1,09)	< 0,001	1,07 (1,04-1,10)	< 0,001
Diabetes mellitus	1,90 (1,13-3,21)	0,016	-	-
Parada cardíaca	3,72 (1,88-7,35)	< 0,001	3,48 (1,67-7,23)	0,001
Clase III/IV de Killip-Kimball	5,47 (3,04-9,85)	< 0,001	2,14 (1,08-4,23)	0,028
FEVI	0,94 (0,92-0,96)	< 0,001	0,96 (0,94-0,98)	0,001
Aclaramiento de creatinina al ingreso*	0,98 (0,98-0,99)	< 0,001	-	-
Mortalidad por cualquier causa a los 3 años				
	Univariante		Multivariante	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Metrnl	2,80 (1,94-4,03)	< 0,001	1,84 (1,11-3,04)	0,017
Edad	1,12 (1,08-1,15)	< 0,001	1,09 (1,07-1,14)	< 0,001
Parada cardíaca	4,28 (1,97-9,30)	< 0,001	4,73 (1,99-11,22)	< 0,001
Clase III/IV de Killip-Kimball	9,42 (4,96-17,92)	< 0,001	2,59 (1,20-5,60)	0,016
FEVI	0,92 (0,90-0,95)	< 0,001	0,95 (0,93-0,98)	0,002

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IM: infarto de miocardio.

Los análisis solo incluyeron a los 373 pacientes con datos completos de todas las variables.

* Estimado con la fórmula de Cockcroft-Gault.

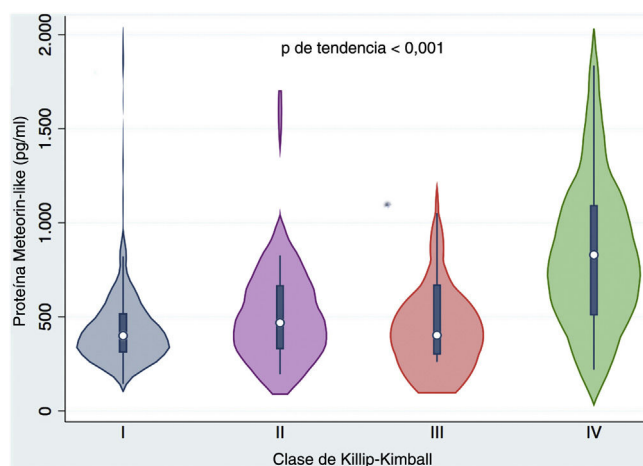


Figura 1. Gráfico de violín de la concentración de Metrnl circulante 12 h después del inicio del IAMCEST según la clase de Killip-Kimball. IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

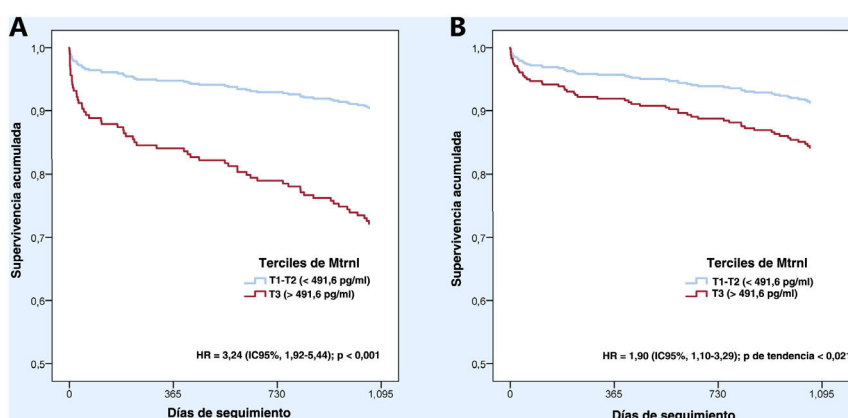


Figura 2. Curvas de supervivencia de Cox sin ajustar (A) y ajustada (B) para el criterio de valoración principal (mortalidad por cualquier causa o infarto de miocardio no mortal a los 3 años) según los terciles de la concentración de Metrnl (T3 frente a T1-T2). Curvas ajustadas por edad, antecedentes de diabetes mellitus, parada cardíaca al ingreso, clase III/IV de Killip-Kimball, fracción de eyección del ventrículo izquierdo y aclaramiento de creatinina al ingreso estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault. HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

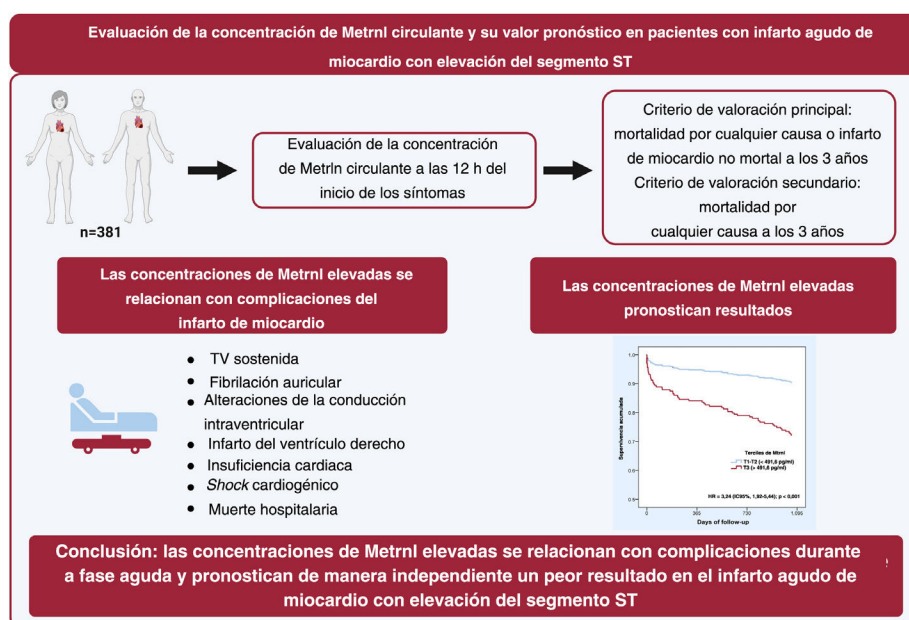


Figura 3. Figura central. Determinación del valor pronóstico de la Metrnl en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Metrnl: proteína meteorin-like; TV: taquicardia ventricular.

anterior, en el que se identificó la Metrnl como un biomarcador pronóstico en la IC⁸. De nuevo, la mayor concentración de Metrnl puede ser una respuesta reactiva al daño cardíaco que identifica a los sujetos en alto riesgo. Se han hecho observaciones parecidas en el caso de otras cardiomiocinas cardioprotectoras como ANF y FGF21³⁵.

Limitaciones

Este estudio tiene algunas limitaciones. Es un estudio observacional unicéntrico, aunque el tamaño de la muestra es relativamente grande y el seguimiento fue de 3 años. Las muestras de sangre se extrajeron en un único momento y, por consiguiente, no se pudo evaluar los cambios dinámicos a lo largo del tiempo ni su relación con el cuadro clínico y los resultados.

Por contra, el diseño del estudio *per se* no proporciona suficientes datos para comprender del todo la fisiopatología de la Metrnl en el IAM. Por último, aunque este estudio es el primero que proporciona indicios de relación entre la concentración de Metrnl y el pronóstico en el IM, se requieren más estudios para validar los resultados, establecer su utilidad clínica y evaluar la función de la Metrnl en la fase aguda del IM.

CONCLUSIONES

En los pacientes con IAMCEST tratados mediante ICP primaria, la concentración de Metrnl circulante durante las primeras horas se relaciona con la gravedad de la enfermedad y es un factor pronóstico de resultados adversos. Además de su posible uso en la estratificación del riesgo, las funciones de modulador cardioprotector e inflamatorio de la Metrnl indican la conveniencia de explorar su función como nuevo objetivo terapéutico.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La Metrnl es una proteína segregada con una función antiinflamatoria.
- En los estudios clínicos se ha descrito la relación entre la concentración de Metrnl circulante y las enfermedades metabólicas.
- La concentración de Metrnl circulante tiene valor pronóstico en los pacientes con IC.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- La Metrnl se relacionó con las complicaciones de fase aguda del IAMCEST.
- La Metrnl es un factor independiente pronóstico de la mortalidad por cualquier causa y el infarto de miocardio no mortal a los 3 años de seguimiento de los pacientes con IAMCEST.

FINANCIACIÓN

Este estudio fue financiado parcialmente por subvenciones del MICINN (PID2019-110137RB-I00, PLEC2021-008194), el Instituto de Salud Carlos III (PIC18/00014, ICI19/00039, ICI20/00135, PI21/01700, PI21/01703), Red RICORS (PI21/01703) y CIBERCV (CB16/11/00403) como parte del Plan Nacional de I+D+i y cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación, Fondo Europeo de

Desarrollo Regional (FEDER) y AGAUR (2017-SGR-483, 2019PROD00122).

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

G. Ferrer-Curriu: investigación, redacción del artículo original, revisión y edición; F. Rueda: investigación, redacción del artículo original, revisión y edición; E. Revuelta-López: investigación, redacción del artículo original y adquisición de fondos; C. García-García: redacción, revisión y edición; P. Codina: redacción, revisión y edición; C. Gálvez-Montón: redacción, revisión y edición; S. Roura: redacción, revisión, edición y adquisición de fondos; A. Aimo: redacción, revisión y edición; M. Emdin: redacción, revisión y edición; A. Planavila: investigación, redacción del artículo original, revisión y edición; A. Bayés-Genís: idea, redacción, revisión y edición, supervisión y adquisición de fondos. G. Ferrer-Curriu y F. Rueda comparten la autoría.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.03.016>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995–2014. *Eur Heart J*. 2017;38:3056–3065.
2. Puymirat E, Cayla G, Cottin Y, et al. Twenty-year trends in profile, management and outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction according to use of reperfusion therapy: Data from the FAST-MI program 1995–2015. *Am Heart J*. 2019;214:97–106.
3. Zheng SL, Li ZY, Song J, et al. Metrnl: a secreted protein with new emerging functions. *Acta Pharmacol Sin*. 2016;37:571–579.
4. Jung TW, Lee SH, Kim HC, et al. METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPAR δ -dependent pathways in skeletal muscle of mice. *Exp Mol Med*. 2018;50:1–11.
5. Rao RR, Long JZ, White JP, et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell*. 2014;157:1279–1291.
6. Pellitero S, Piquer-García I, Ferrer-Curriu G, et al. Opposite changes in meteorin-like and oncostatin m levels are associated with metabolic improvements after bariatric surgery. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42:919–922.
7. Wang K, Li F, Wang C, et al. Serum Levels of Meteorin-Like (Metrnl) Are Increased in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus and Are Associated with Insulin Resistance. *Med Sci Monit*. 2019;25:2337–2343.
8. Rupérez C, Ferrer-Curriu G, Cervera-Barea A, et al. Meteorin-like/Meteorin- β protects heart against cardiac dysfunction. *J Exp Med*. 2021. <http://dx.doi.org/10.1084/JEM.20201206>.
9. Rebolli MR, Klede S, Taft MH, et al. Meteorin-like promotes heart repair through endothelial KIT receptor tyrosine kinase. *Science (80-)*. 2022;376:1343–1347.
10. Ushach I, Burkhardt AM, Martinez C, et al. METEORIN-LIKE is a cytokine associated with barrier tissues and alternatively activated macrophages. *Clin Immunol*. 2015;156:119–127.
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2551–2567.
12. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569–2619.
13. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem*. 2010;56:254–261.
14. Johnston N, Jernberg T, Lindahl B, et al. Biochemical indicators of cardiac and renal function in a healthy elderly population. *Clin Biochem*. 2004;37:210–216.
15. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163:2345–2353.
16. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333:1091–1094.

17. Chung HS, Hwang SY, Choi JH, et al. Implications of circulating Meteorin-like (Metrl) level in human subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;136:100–107.
18. Lee JO, Byun WS, Kang MJ, et al. The myokine meteorin-like (metrl) improves glucose tolerance in both skeletal muscle cells and mice by targeting AMPK α 2. *FEBS J.* 2020;287:2087–2104.
19. Alkhairi I, Cherian P, Abu-Farha M, et al. Increased Expression of Meteorin-Like Hormone in Type 2 Diabetes and Obesity and Its Association with Irisin. *Cells.* 2019;8:1283. <http://dx.doi.org/10.3390/CELLS8101283>.
20. Ferns GA, Fekri K, Shahini Shams Abadi M, et al. A meta-analysis of the relationship between serum metrl-like protein/subfatin and risk of type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Arch Physiol Biochem.* 2021;5:1–7.
21. Canto JG, Kiefe CI, Rogers WJ, et al. Atherosclerotic risk factors and their association with hospital mortality among patients with first myocardial infarction (from the National Registry of Myocardial Infarction). *Am J Cardiol.* 2012;110:1256–1261.
22. Qi Q, Hu W, Jun, Zheng S, Li, et al. Metrl deficiency decreases blood HDL cholesterol and increases blood triglyceride. *Acta Pharmacol Sin.* 2020;41:1568–1575.
23. Dadmanesh M, Aghajani H, Fadaei R, et al. Lower serum levels of Meteorin-like/Subfatin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus are negatively associated with insulin resistance and inflammatory cytokines. *PLoS One.* 2018;13:e0204180. <http://dx.doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0204180>.
24. El-Ashmawy HM, Selim FO, Hosny TAM, et al. Association of low serum Meteorin like (Metrl) concentrations with worsening of glucose tolerance, impaired endothelial function and atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;150:57–63.
25. Liu ZX, Ji HH, Yao MP, et al. Serum Metrl is associated with the presence and severity of coronary artery disease. *J Cell Mol Med.* 2019;23:271–280.
26. Janardhanan R, Kenchaiah S, Velazquez EJ, et al. Extent of coronary artery disease as a predictor of outcomes in acute myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *Am Heart J.* 2006;152:183–189.
27. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, et al. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28:1709–1716.
28. Park DW, Clare RM, Schulte PJ, et al. Extent, location, and clinical significance of non-infarct-related coronary artery disease among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA.* 2014;312:2019–2027.
29. Gerber Y, Weston SA, Enriquez-Sarano M, et al. Atherosclerotic Burden and Heart Failure After Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol.* 2016;1:156–162.
30. Ong SB, Hernández-Reséndiz S, Crespo-Avilan GE, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Ther.* 2018;186:73–87.
31. Mahtta D, Sudhakar D, Koneru S, et al. Targeting Inflammation After Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rep.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1007/S11886-020-01358-2>.
32. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, et al. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:1324–1340.
33. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation.* 2008;117:686–697.
34. Ushach I, Arrevillaga-Boni G, Heller GN, et al. Meteorin-like/Meteorin- β Is a Novel Immunoregulatory Cytokine Associated with Inflammation. *J Immunol.* 2018;201:3669–3676.
35. Planavila A, Fernández-Solà J, Villarroya F. Cardiokines as Modulators of Stress-Induced Cardiac Disorders. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2017;108:227–256.